

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 15 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

令和3年6月9日（水） 14:00～16:54

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、伊吹専門委員、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、高須専門委員、瀧本専門委員、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、川西委員、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) 「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
- (2) その他

4. 配布資料

資料1 添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」評価書（案）

5. 議事内容

○頭金座長 それでは、定刻となりましたので、第15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、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本ワーキンググループは原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のために、本日は傍聴の方においでいただくずに開催することといたします。また、本ワーキンググループの様子につきましては、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信を行っております。

事務局から追加の説明はありますか。

○川嶋課長補佐 今、座長から御説明がございましたユーチューブ配信でございますが、Webex画面をビデオキャプチャーして配信しておりますので、補足させていただきます。

○頭金座長 ありがとうございます。

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13名の専門委員に御出席いただいております。祖父江専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

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15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付しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局から配付資料の確認と、「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「添加物『25-ヒドロキシコレカルシフェロール』評価書（案）」でございます。

また、机上配付資料は3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します。

本日の議事について、議事（1）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（1）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、食品等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おりますが、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 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)『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 では、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3「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、一部の参考文献及び資料、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。

次に、本日の予定でございますが、本日は評価書案のうち毒性、一日摂取量の推計等、対象品目の概要、体内動態の順に御議論いただきたいと思いますと考えております。

それでは、資料1の89ページ、「3. 毒性」を御覧ください。

毒性につきましては、前回御議論いただいております。本日御議論いただきたいポイントについて申し上げます。

90ページの4行目、「(3) 反復投与毒性」の6行目の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、91ページの見え消しのとおりでございます。本ワーキンググループの判断等につきまして修正をいたしております。

93ページの1行目、「事務局より」でございますが、御担当の先生方からいただいた修正意見を反映しております。高須専門委員から、特段の追加のコメントはない旨のコメントをいただいております。

96ページにお進みいただきたいと思います。2行目の「(5) 生殖発生毒性」でございますが、98ページまでお進みいただきまして、14行目の⑤ウサギ発生毒性試験につきましては、このページの見え消しのとおりでございます。本ワーキンググループのNOAELについての判断、胎児の骨格異常についての考えの部分を追記しております。

99ページを御覧いただきたいと思います。母動物に対する生殖に係るNOAELを取るかどうかと、骨格異常に係る考えの理由として追記いたしました「母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められたものであり、」の部分の要否について、宇佐見専門委員、北條専門参考人から御意見をいただいておりますので、御確認、御議論をいただきたいと思います。

ます。

100ページの6行目、「(7) 毒性のまとめ」につきまして、今回作成をいたしました。

101ページの9行目の枠囲みを御覧いただきたいと思いますが、高須専門委員から、特段の追加のコメントはございませんとのコメントをいただいております。

本日御欠席の林専門参考人から、特にコメントはありませんとの御意見をいただいております。

御説明は以上でございます。よろしく申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議事ですが、先ほど事務局から説明がありましたように、最初に毒性について御議論いただきたいと思っております。

89ページの3. から毒性が始まります。「(3) 反復投与毒性」が90ページから始まるのですが、①がラット90日間反復経口投与及び28日間回復性試験になります。これにつきまして、91ページの31行目に本ワーキンググループとしてのまとめが書かれております。特に腎臓の石灰沈着、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成及び卵巣の間質細胞の肥大について、毒性所見ではない、または毒性学的な意義の乏しい変化であるという判断が91ページの31行目から本ワーキンググループ判断として書かれておりますけれども、今回加筆されたところは青い文字で書かれておりますが、これにつきまして、まず高須先生からコメントをいただければと思っております。

高須先生、よろしいでしょうか。

○高須専門委員 高須です。ありがとうございます。

今、御説明があったように、前回このワーキンググループで議論になりました反復投与毒性試験の腎臓や卵巣の変化について、毒性学的な意義は乏しいという判断をしているのですが、その考察といいますか考え方について、もう少ししっかり記載して書き込んだほうが良いという議論になったかと思っております。

そういった点を踏まえ、事前に専門の先生方の意見も併せてこういった修正がされたということで、私としてはこの修正でよろしいかと思っております。

○頭金座長 ありがとうございます。

梅村先生、いかがでしょうか。

○梅村専門委員 問題になったのは腎臓の病変と卵巣の病変なのですが、腎臓は石灰沈着のところは毒性学的意義が乏しいというところには議論はなかったとは思いますが、そのほかの尿路系の過形成がカルシウム、石灰沈着の二次的な変化であろうという結論に高須先生との話の中ではなりました。

卵巣に関しては意外とレアな病変だったのですが、両側性に発生しているということから、投与に起因した変化であることは恐らく確かなことなのでしょうけれども、ここに書いてあるように対照群にも認められていることや程度が低いこと、卵巣重量の変化がないこと、さらに、より長期の試験で同様の変化が認められていないというところなどを総合

的に考えて、この変化も毒性学的意義の乏しい変化であると結論しました。

高須先生の御意見に賛同いたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方から、反復投与毒性試験のまとめについ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が、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、反復投与毒性試験は、本ワーキンググループとしての考え方は91ページの31行目から92ページの8行目までということにしたいと思います。

続きまして、96ページの「(5) 生殖発生毒性」試験です。96ページから生殖発生毒性が始まるのですが、98ページの14行目の⑤ウサギ発生毒性試験につきまして、同じく98ページの31行目から本ワーキンググループでの考え方が書かれております。これにつきまして論点が2つあります。

最初の論点が、31行目に青字で書かれております。母動物に対する一般毒性に係るNOAELは本試験の最高用量の50 μ g/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係るNOAELは5 μ g/kg 体重/日と判断したという表現の箇所なのですけれども、これにつきまして宇佐見先生と北條先生からコメントをいただいているようです。

まず宇佐見先生、御説明いただけますでしょうか。

○宇佐見専門委員 この件に関しましては、前回の会議で記載内容について大体合意したところがあるのですけれども、そこから3か所変更がありまして、その経緯が分からなかったので、私の意見を書いて、2つ目についてはこれでいいということですが、1つ目と3つ目の意見を事務局のほうでわざわざ四角囲みに入れてくれたということで、こういう話になってしまっているのだと思います。

以上です。

○頭金座長 先生の最初の意見は、「母動物に対する一般毒性及び生殖に係るNOAEL」というところを入れたらどうかということだったのですけれども、こだわるところではないということでもよろしいですか。

○宇佐見専門委員 最終的には出てこないところなので。今まで必ず書いていたので、なぜ今回だけ書かないのかというところで疑問に思っただけなのです。事務局案でいきたいというあれならば、それでいいです。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

北條先生、今の点についていかがでしょうか。

○北條専門参考人 北條です。

私としては、事務局が出された記載のほうの方がよろしいのではないかという件でしたので、今のコメントからすると、事務局案どおりでよろしいかと思います。

○頭金座長 お二人の意見を聞きますと、98ページの31行目から33行目に書かれている事務局案でよろしいということですね。

もう一点、同じく98ページの36行目というか、実際には33行目から始まっている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の説明がされているが、母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められたものであり、留意する必要があると考えた。この箇所についても宇佐見先生と北條先生から御意見をいただいているようではございますけれども、これについても、まず宇佐見先生から御説明いただければと思います。

○宇佐見専門委員 前回この文章が入っていなかったのが、今日出てきたのがなぜか分からなかったのが一つ、「母動物では毒性影響が認められなかった用量で」というところを特に留意する必要はないと私は要らないのではないかと言ったのですけれども、記載されたようなのですが、あえて反対するほどでもないかなと思っております。

確かに母動物で影響が認められない用量で催奇形性なんかがあると、人が摂ったときに、何の毒性兆候もないのに突然発生毒性が出るとということが危惧されるのだと思いますが、母動物の毒性と発生毒性を比較しようとする、同じ条件で比較するならばいいのですけれども、投与方法が変わると、比較してもあまり意味がありません。

かなり昔になりますが、発生毒性を定量的に化学物質間で比較しようという試みがいろいろあったときに、母動物での毒性用量と発生毒性の用量を比較して、それぞれ頭文字を取ってA:Dレシオと言っていたこともあるのですけれども、最近は見かけのことはありません。ビタミンDにつきましても、FDAのドキュメントでは一番安全な区分に入っていますが、ウサギに関して申請者が言うように、ビタミンDに関してウサギの感受性が高いためということを考えますと、あえてここで毒性影響の用量を比較して、留意する必要はないのではないかと思った次第です。

こだわっているわけではないので、別に事務局案でいいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

北條先生、コメントいただいておりますので、御説明いただければと思います。

○北條専門参考人 私としては、一応母動物が認められない用量で胎児に対する影響が認められたというのは、例えばADIを求めたりする際の安全係数もしくは不確実係数のそれを考慮する判断材料になってくるのではないかと思うので、記載をしておいたほうが好ましいかなと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

この点に関して、ほかの先生方からいかがでしょうか。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私は生殖発生学の専門家ではないのですけれども、多くの会議の中での経験として、母動物への影響をすごくいつも考慮しながら、特にポジティブな結果が出たと

きに母動物に影響があったのか、なかったのかというのはすごく重要な情報だという認識だったのですけれども、今、そうでもないような議論もあって、その辺りの確認という意味で、お二人の専門家の先生にお聞きしたいというところです。

○頭金座長 宇佐見先生と北條先生に対しての質問ということですね。

○梅村専門委員 はい、そうです。

○宇佐見専門委員 宇佐見です。

先ほど言ったように、複数ものを比較する場合には意味があるかもしれませんが、単に母動物の毒性との比較というのは、同じようなメカニズムで毒性が発現しているかということが、私としては一番参考になる情報と思っています。同じ投与量で毒性が出るのであれば、同じような機序かもしれないということです。その他に、母動物を介した影響なのかとか、単独に直接作用している影響なのかとかということでは、考慮してもいいかもしれません。この剤については、危惧されていることが、母動物に影響はないと言いながら、高カルシウム血症になって出ているかもしれないという話とちょっと矛盾するところもあるので、あえて言うほどのものでもないし、考慮したとしても、最終的な判断に影響したことが私としてはないので、記載しなくてもいいのではないかと思います。

そういうことを考慮しようとするのを否定するものではなくて、今回は要らないかなということですね。

○頭金座長 北條先生、追加で何かありますか。

○北條専門参考人 私としては、母親に影響がないような用量のところでは胎児にだけ奇形が出るというのは、ヒトに当てはめた場合には結構重篤などうか、ぜひ気にすべき点ではないかと思っておりますので、そういう点では最後に留意する事項としてこのように文章で残しておいたほうが、注意喚起をする意味でよろしいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

梅村先生、追加で何かございますか。

○梅村専門委員 私のこれまでの知識は北條先生が今おっしゃったとおりなので、私としてはこの事務局案に賛成です。

○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 もう一個追加で言いますと、さっきの投与量との関係でもありましたが、発生毒性試験では連続投与しているのですけれども、どこに感受性があるか分からないので、スクリーニング的な意味で連続投与しているわけです。感受性のある時期に投与したときに影響があるものは発生毒性があることになるのですけれども、単回とか2回程程度の投与では母動物には影響は出にくいのです。一概に親に出ていない量で出るからというのは単純過ぎるということと、今回はメカニズム的に、母動物が高カルシウム血症になっているためであるというようなことを考えているのにカルシウムの測定をしていないわけで

す。それにもかかわらず、母動物は影響が出ていないのに発生毒性が出ているというところがすごく引かかるということです。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方からの意見はいかがですか。

母動物にも胎児にも両方に毒性が出るケースもありますが、今回のケースに関しては母動物で毒性が出ていないけれども、胎児で明らかな骨格異常が出ているということなので、私は個人的には書いたほうがいいのかなど思っているのですけれども、いかがですか。母動物と胎児の両方に毒性が出ている事例ではないことに留意すべきだと思いますが。

宇佐見先生、この文章を残しておいてもよろしいですか。

○宇佐見専門委員 いいですけれども、高カルシウム血症を起こしていないのかと。起こしていたら毒性があるのですよねという話ですね。その辺がちょっと変だなという感じがします。

○頭金座長 その点では、母動物と胎児毒性とは違うメカニズムで起こっているということまではもちろん言えないとは思いますが。

○宇佐見専門委員 メカニズムに関して、高カルシウム血症で発生毒性が起きているかもしれないねと言いながら、一方で、親には何も影響がなくて出ているのですよねと。そこから辺がちょっと変だなという話です。

○頭金座長 そういう面で留意する必要があるというのは、私は表現としては弱めていると思いましたが。

○宇佐見専門委員 私としては、高カルシウム血症が起こっているのではないかということに留意していれば十分ではないかと思っているということです。

○頭金座長 私ばかり意見を言うのもよくないので、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○合田専門委員 合田です。

宇佐見先生が言われていることを考えたら、もう少し言葉を弱めたほうがよろしいのではないですか。ですから、留意という部分が今の高カルシウム血症の部分の可能性のくだりについてまず考えた上で、それでもとかと。宇佐見先生が言われているのは、何か今の感じだと、そうでない可能性があると言っておきながら、もう一回やはり留意せよというふうに読めるという御意見ですね。そこのニュアンスがもう少し分かるような言葉にしろということだと思ふのです。

○事務局 吉田緑委員から挙手がございます。

○頭金座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 先生方、ありがとうございます。

いろいろなケースがあると思うのですが、これは食品健康影響評価でございまして、食品を介して、つまり母動物が経口摂取したときに子供がどういう影響があるかということを見るというのが食品を介して毒性のポイントとなります。

あと、用量でございますけれども、今回強くはないのですけれども催奇形性が認められるのは50 μ gという用量でして、この用量は、ラットでは先ほど高須先生が御説明されたように、重篤な毒性はないとラットでは御判断された量なのです。つまり、ウサギは無毒性量が低いところに現れているということが1点。ですので、ウサギでは特に測ってはおりませんが、少なくとも得られた情報の無毒性量から見ますとウサギは低いというエビデンスが一つあります。

もう一つはリスク評価、毒性評価の方法ですけれども、今、梅村先生及び北條先生がおっしゃったように、化学物質における評価及び、それは国際レベルにおきましても母動物の影響が認められない、ですから、母動物の血中濃度や全てのものを測っているわけではないですけれども、ガイドラインに指定された検査項目を調べて、母動物では毒性影響がないという用量で胎児、特に催奇形性が出た場合は追加の安全係数を課したり、ADIに影響する場合は非常に多いです。

ということで、私は留意というのはむしろ北條先生や梅村先生がおっしゃった点の留意であって、確かにメカニズムとしてはそういうことが考えられるかもしれませんが、それに関するエビデンスはこの場ではないわけですから、ない状況であるエビデンスから認められるというのは、母動物では検査項目において影響の出ない量で、胎児に影響が出ているというエビデンスだけなので、これについて留意するというのは、恐らく化学物質の経口投与による毒性評価ではほかの専門調査会でも同じように判断をしています。

これは添加物ではないのですけれども、農薬においてはこういう影響がありますと急性参照用量のエンドポイント、つまり単回投与によって影響があるといった基準値に関係するような用量の重要な設定根拠になります。それは食安委でも国際的にも、ガイドラインでそのように記載がされております。

以上、御説明でした。長くなりました。以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 吉田先生の言葉の繰り返しになるかもしれないのですけれども、添加物の安全性評価は医薬品などと比べても情報量が非常に限定的になっているわけです。その中で本ワーキンググループがどの情報に着目して、どのような結論をつけたのかということとちゃんと明記する必要があると私は思います。ただ、宇佐見先生が御指摘のようなメカニズムも考えられるので、ぎりぎり留意というところまで下げたという印象で、私はそれに同意することにしました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

吉田先生と梅村先生からの御説明があったのですけれども、母動物のカルシウム濃度は測っていないので、正確に何が起こったかということは断定できないのだけれども、少ないデータからでも、この現象を、母動物でも認められない濃度でも胎児で毒性があったと

いうことについて、何も触れないというのは評価書としていかななものかと思うのですが、宇佐見先生、もうちょっと別な表現はありますか。

○宇佐見専門委員 先ほどからこれでもいいですよと言っています。

○頭金座長 合田先生、何かもうちょっといい表現がありますでしょうか。

○合田専門委員 考えているのですけれども、議論されているのを聞いていて。例えば留意する必要があると考えたという前のところで、上記の高カルシウム血症を、毒性を有する動物種であることを考えてもとか、明らかにこの部分のところでもう少し色々なことを解析しなければいけないよとか、そのようなニュアンスが必要なのかなと思ったのです。僕は専門ではないから、実際には表面的なことしか捉えられないのですけれども、一文で長くいつてしまうのではないですか。25 μ gについてはという具合でずっといつているので。宇佐見さんが言われているのは、否定的な部分もあるけれども留意しろというところを明確にしてくれということなのかなと思ったのです。

○頭金座長 分かりました。

留意する必要があるという文章そのものは残す方向で、ただ、実際に測定はされていないというようなことが分かるようなところで、文章が長いので2つに切るとか、そういうことを含めて検討したいと思います。

○合田専門委員 そのような工夫が要るような気がしました。

○頭金座長 基本的には留意する必要があると考えたということを残すということで、もう少し分かりやすい文章にするということにしたいと思いますが、宇佐見先生、それによろしいですか。

○宇佐見専門委員 はい、いいです。

○頭金座長 梅村先生とか北條先生はいかがですか。

○合田専門委員 事務局と頭金先生で今のところの文章を考えていただいて、もう少し今の宇佐見先生のニュアンスを含めるような文章にされたらどうですか。専門性が違うというのがエクスキューズなのですけれども、私自身、ここですぐにいい文章が浮かんできません。

○頭金座長 どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

先生方と御相談をさせていただきまして、修文を試みたいと思います。ありがとうございました。

○頭金座長 そのほかの先生方、それによろしいでしょうか。

○合田専門委員 合田はそれで結構です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは次に、100ページの「(7) 毒性のまとめ」が今回新たに追加されましたが、これにつきまして高須先生から御意見をいただいているようですが、何かコメントをいただければと思います。

○高須専門委員 高須です。

「毒性のまとめ」に関して、私は反復投与のほうを担当させていただいたので反復投与に関してなのですけれども、さっきのお話にあった反復投与毒性の要約というかまとめということになっているかと思うので、そこに関しては、私はこれでよろしいかと思えます。

○頭金座長 梅村先生も同意ということよろしいですか。

また、林先生からもコメントをいただいております、特にコメントはございませんということです。100ページの6行目からの(7)につきましては、そのほかの先生方から何かコメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局です。

100ページの20行目からの発生毒性につきましては先ほどと同様の内容でございますので、ここも併せて修文を試みたいと思えます。

以上でございます。

○頭金座長 先ほどの胎児の骨格異常のところにつきましては、そこに合わせて修正することです。

そのほか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、引き続き「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」について、事務局から説明してください。

○川嶋課長補佐 それでは、資料1の102ページを御覧いただきたいと思えます。「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」でございます。「一日摂取量の推計等」につきましては前回一通り御説明させていただきましたが、改めて御確認をいただきたいと思えます。

3行目の枠囲みで、[第14回WG時の記載]の「事務局より」の(1)、記載の順序について御説明をさせていただいております。本日の評価書案でも記載順序は1. 使用基準策定後の添加物由来の摂取量、2. バックグラウンドからの摂取量、3. 日光ばく露による合成量の順としておりますが、使用基準策定後の摂取量、つまり1.の内容は後ろに記載したほうがより分かりやすくなるのではないかとも思いましたので、次回以降、順番は入れ替えることも考えたいと思っております。

それでは、103ページを御覧いただきたいと思えます。1行目の「1. 使用基準策定後の添加物由来の25(OH)D₃の摂取量」につきましては、「(1) 通常の食品形態の食品からの摂取量」の12行目でございますが、国民健康・栄養調査における摂取量に使用基準案の上限値(1kgにつき10μg)を乗じまして、6.50μg/人/日と推計しております。

104ページの2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」につきましては、指定等要請者は、5行目、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(1kgにつき50mg)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/日と推計されて

おります。

10行目でございますが、本ワーキンググループといたしましては、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、一日摂取量は15 μ g/人/日と推計したと今回追記をさせていただいております。

前回いただいた御意見を踏まえて、見え消しのとおり追記した次第でございます。

105ページに進んでいただきまして、3行目の「2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量」の「(1) 25(OH)D₃」につきましては、17行目、食品中の25(OH)D₃の含量の最大値に、食品群別摂取量の平均値を乗じまして、1. 25 μ g/人/日と推計したとさせていただいております。

107ページにお進みいただきまして、2行目の「(2) ビタミンD」につきましては種々の推定値が報告されておりますけれども、29行目、報告された摂取量のうち中央値としては、栗原ら（2018）の12. 2 μ g/日が最大ではございますが、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日間ずつの食事の秤量式食事記録法の結果に基づき、その結果の中央値のうち最大である11. 2 μ g/日をビタミンDの摂取量と推定したとさせていただいております。

同じく108ページの7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、10行目、7月の神戸市の報告（17. 9 μ g/日）に那覇市の紫外線量の比（約1. 2倍）を乗じまして、約21. 5 μ g/人/日と推計したとさせていただいております。

以上、御確認をお願いしたいと思います。

109ページの2行目、「4. 一日摂取量の推計等のまとめ」につきましては、110ページの2行目の枠囲みの「事務局より」ですが、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係につきまして補足資料の提出をお願いしておりますので、その提出を受けて改めて御議論いただきたいと思いますと思っております。

本日御欠席の林専門参考人から、「ビタミンDの人体での生理作用は、『ビタミンD→25(OH)D→1, 25(OH)₂D→生理活性』という単線・一方通行のものではないと思うので、活性比によって作用を推計するのは、ほかに方法がないので仕方ないですが、もどかしい感じ」とのコメントをいただいております。

御説明は以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、102ページの「一日摂取量の推計等」につきまして、順番に御議論いただければと思います。

最初に、この一日摂取量の推計について、現在の案では1番に使用基準策定後の添加物由来の摂取量、2番としてバックグラウンドからの摂取量、3番として日光ばく露による合成量という順番になっておりますけれども、次の評価書からは順番を変えたいということです。1番にバックグラウンドからの摂取量、2番に日光ばく露による合成量、最後に使用基準策定後の添加物由来の摂取量にしたいという御説明でしたけれども、これにつきまして

は担当の石見先生、柴田先生、瀧本先生、次回の評価書からこういう順番でよろしいですか。いかがでしょうか。

○石見専門委員 石見です。

こちらのほうがよろしいかと思えます。

○頭金座長 改訂後のほうがよろしいということですか。

○石見専門委員 はい。

○頭金座長 柴田先生は同意、瀧本先生も同意ということですので、次のバージョンから摂取量の順番を変えたいと思いますが、本日のところは今の順番で御議論いただければと思います。

まず、103ページの「使用基準策定後の添加物由来の25(OH)D₃の摂取量」についてということで、「(1) 通常の食品形態の食品からの摂取量」について柴田先生と石見先生からコメントをいただいているかと思うのですが、妥当である、特段の問題はないと考えますということなのですけれども、「(1) 通常の食品形態の食品からの摂取量」についてはこれでよろしいですか。

どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。

表42から計算されたと思うのですが、これで妥当であると思えます。

○頭金座長 石見先生もそれでよろしいでしょうか。

○石見専門委員 この部分は多分前回出していますので。

○頭金座長 これは御議論済みということでしたか。

○石見専門委員 そうですね。今回、青色のところは新しく記載されたところかと思えます。

○頭金座長 すみません。失礼いたしました。

では、次の104ページの2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」につきましては、同じく104ページの10行目から本ワーキンググループとしての考え方が記載されておりまして、12行目に一日摂取量は15µg/人/日と推計したと記載しておりますけれども、これにつきまして柴田先生、いかがでしょうか。

○柴田専門委員 柴田です。

104ページのところ、私は最初に提案があった200mgで計算して、それで妥当だと思ったのですが、次の105ページを見ていただくと、上のほうに他の会社のことが記載されています。他の会社のことまで考えていませんでした。すると、300mgとして計算したほうがいいですねというふうに変えました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見先生、いかがでしょうか。

○石見専門委員 私は安全性評価の際には最大の摂取量を考慮しておいたほうが良いと判

断して、最大摂取量のサプリメントの量としての300mgから換算した25(OH)D₃の量を摂取量としてはどうかと提案してこのように書いていただいたのですが、これはこのように追記していただいて良いと思います。

ただ、このように書いたからといって、申請者の要請する一日あたり10μgというのが15μgまで引き上げられるという意味ではないというところは留意しておかなければいけないと考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

瀧本先生、何かコメントはございますでしょうか。

○瀧本専門委員 私も300mgで推計するというのには賛成です。

それと今、石見先生のコメントをお聞きして、どう表現するかは要検討ですけれども、だから増やしてもいいというわけではないというところは注意したほうがよいと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、そのほかの先生方から104ページの11行目から始まっております本ワーキンググループとしての考え方について、御意見がありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

まず、このところは、一日摂取量は15μg/人/日と推計したとしたいと思います。

次に105ページに移りまして、「バックグラウンドとして食品等から摂取する量」につきまして、「(1) 25(OH)D₃」につきましては、105ページの19行目に1.25μg/人/日と推計したということが記載されています。これは前回のワーキンググループで議論が終わっているのでしょうか。柴田先生あるいは石見先生、いかがでしょうか。

○柴田専門委員 柴田です。

ここはまだ議論していなかったように僕は思っているのですがけれども、計算もやはり表43に基づいて、25(OH)D₃のデータもないですし、もうこれ以上は無理ではないかと思うので、1.25μg/人/日でよいとするしかないと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見先生、いかがでしょうか。

○石見専門委員 このとおりでよろしいかと思えます。

○頭金座長 瀧本先生もこれでよろしいですか。

(瀧本専門委員より同意の意思表示あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方もこれでよろしいでしょうか。バックグラウンドとして食品等から摂取する量で、25(OH)D₃です。

よろしければ、次の107ページの2行目、「(2) ビタミンD」につきましては、108ページの4行目に11.2 μ g/日をビタミンDの摂取量と推定したとあります。これにつきましても、まず柴田先生、いかがでしょうか。

○柴田専門委員 そこに書いてあるとおり、ビタミンDの摂取量はものすごく変動します。青魚を食べなかったらゼロになりそうな感じですので、この場合は毒性評価ですので最大摂取量ということで、11.2 μ g/日が妥当であると思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見先生、お願いいたします。

○石見専門委員 この数値でよろしいと考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

(瀧本専門委員より同意の意思表示あり)

○頭金座長 瀧本先生もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。同じく108ページの7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、108ページの14ページ目から本ワーキンググループとしての考え方が書いてありまして、最大21.5 μ g/人/日と推計したとなっております。これにつきましては石見先生からコメントいただいているのでしょうか。何か追加でありましたらお願いいたします。

○石見専門委員 これについては、日本人の食事摂取基準の報告書にこのように記載されていますので、現在ではこれ以外はデータがないと思いますので、この記載でよろしいかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

瀧本先生も、石見先生のコメントに同意ですということでもよろしいですか。

○瀧本専門委員 はい、大丈夫です。

○頭金座長 ありがとうございます。

柴田先生も同意ということでもよろしいでしょうか。

(柴田専門委員より同意の意思表示あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

次に、109ページの2行目の「一日摂取量の推計等のまとめ」につきましては、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係に係る補足資料の提出を求めているところですので、その提出を受けて、次回以降、改めて御審議をいただきたいと考えております。林先生からは、先ほど事務局から御紹介がありましたように、110ページの2行目の四角囲みの御意見をいただいております。柴田先生、「一日摂取量の推計等のまとめ」については次回以降、具体的な議論をしたいのですけれども、今日言っておきたいことがありましたらお願いいたしま

す。

○柴田専門委員 林先生の意見は、僕は知識がないのでよく理解できないので、もう少し教えていただけたらと思っているのですけれども、今日はおられないのですね。

○頭金座長 今日は林先生は欠席です。

○柴田専門委員 どういう意図なのでしょう。おられないから仕方がないですか。

瀧本先生とか、何かコメントはありますか。これはどういう意味でしょうか。

○頭金座長 瀧本先生、何かコメントはございますでしょうか。

○瀧本専門委員 私は林先生のコメントの意味を、もどかしい感じというのは、限界があるからしょうがないという意味かなと受け取ったのですけれども、石見先生、いかがですか。

○石見専門委員 今、申請者のほうに尋ねている前回出した質問に関係してくるのではないかと考えます。ビタミンDの栄養状態によって代謝の量が違うのではないかというような議論もあったと思うので、その回答が出てから議論したほうがよろしいかと思えます。林先生にも、ぜひコメントの追加をいただければと思います。

以上です。

○柴田専門委員 柴田です。

松井先生に同じことをお聞きしていいですか。松井先生はこれをどう思われるか。

○松井専門委員 私もちよっと理解できないところがあるのですが、1つ確認しておきたいのは、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の比較は、投与後にどのくらい血中の25(OH)Dが上がるかで評価するということですね。だから、通常ならこれは活性とは言えない。林先生がおっしゃるように、1,25(OH)₂Dが活性型になります。けれども、私は25(OH)D自体が有害影響を引き起こしていると思います。実際、林先生がおっしゃっているように影響を及ぼすのは1,25(OH)₂D、ということは必ずしも言えないのではないかということにつながってると考えています。

あと、石見先生が前から御発言なさっているように、25(OH)Dを投与したら1,25(OH)₂Dが上がるのか、下がるのかがこの辺を検討する上で重要なポイントになってくると思えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

具体的には次回のワーキンググループで一日摂取量の推計のまとめについては議論したいと思いますので、その際に林先生にも御参加いただいて、松井先生からの御指摘の点も含めて詰めていきたいと思います。

全般に関してでも結構ですので、一日摂取量の推計等についてそのほかの先生方から何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

上西先生、どうぞ。

○上西専門委員 前回途中で抜けてしまったのですけれども、今の摂取量のところで瀧本

先生にもお聞きしたいのですが、食品成分表が変わりましたね。卵のビタミンDの値とかは非常に高くなってしまっているのですけれども、その辺りをどのように考慮すればいいか。もう全然考慮しなくてもいいのか、少し数値を再検討しないといけないのかというのは、どのように考えればよろしいのでしょうか。

以上です。

○頭金座長 瀧本先生、いかがですか。

○瀧本専門委員 ありがとうございます。

元になった令和元年の国民健康・栄養調査に関しては、八訂ではなくて七訂で計算をしていて、八訂に変わったことでビタミンDの値が少し変わった食品もあるのですけれども、食品群別集計として出せなくはないのですが、表43のほうは文献値から最大量を求めているので、摂取重量が変わるわけではないので、このままでもいいのかなと思います。

もし必要であれば、八訂の代表値を食品群に当てはめれば少し推計はできますけれども、どうしますか。

○上西専門委員 恐らく卵のところだけが影響が大きいと思いますので、その部分だけでも確認をしておいたほうがいいのかと思いました。

以上です。

○頭金座長 上西先生のご指摘の箇所は106ページの表43の卵類と書いてあるところの数字のことでしょうか。

○上西専門委員 そこも含めてですけれども、例えば1年間にわたって4日ずつやったという論文が出ていますが、そのときの11.2という値も前の成分表で計算してありますので、新しい成分表で計算すると11.2という値も高くなってしまうので、その辺りをどのように考えるかというところはきちんと考え方を示しておいたほうがいいのかと思いました。

○頭金座長 摂取量の専門の先生方の御意見はいかがでしょう。

○柴田専門委員 柴田です。

新しく値が出たわけですから、計算するぐらいはしておいたほうがいいのかではないでしょうか。少し手間をかけましょうという提案です。

○頭金座長 石見先生、いかがですか。

○石見専門委員 計算が可能であれば、出してみるということは必要かなと思います。

瀧本先生が、先ほど可能であるというお話だったので、作業量がどのくらいかが気にはなりますけれども、あと、成分表の値が変わった理由も少しチェックしておかないといけないと思います。

○瀧本専門委員 ありがとうございます。

別に個別データに全部戻るわけではないので、そこまで大変ではないと思います。

○頭金座長 108ページの4行目の11.2 μg /日が変わる可能性があるということでしたら、その点は専門の先生方に御検討いただくということではよろしいですか。

事務局、それでよろしいですか。

○川嶋課長補佐 よろしくお願ひいたします。

○頭金座長 では、摂取量の推計は先生方で御検討いただいて、数字が変わるということであれば次回の評価書のほうに反映させたいと思いますので、事務局のほうに御連絡いただければと思います。よろしくお願ひいたします。

そのほか、この摂取量について何かコメントがございましたらよろしくお願ひいたします。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 議論が非常に詳細で難しく、私も十分理解していないかもしれませんが、103ページの「通常の食品形態の食品からの摂取量」の推測に、これは申請者様から平均の食事摂取量が650gぐらいだろうということで計算されていると思うのですが、この辺、個人差による増減量がどれぐらいかをしっかり評価する必要もあると思います。たくさん食べる方についてはこれよりも摂取量が増えますが、そういう個人差についてはどのように考えますか。

○頭金座長 専門の先生方、いかがでしょうか。

○柴田専門委員 柴田です。

この値は国民平均（1歳以上）というがさっとした値だと私は思っているのです。ですので、これ以上のことはできないと思うのです。だから、全てを込みでこれぐらい。650gと言ったら多いほうではないかと思うのです。普通でしたら固形物であれば450gぐらい、平均650gと見たときに多いなというのが私の印象でした。

○脇専門参考人 ありがとうございます。

かなり大食いの方もいらっしゃると思うのですが、この値だと、そのような方にも計算上は安全性が担保できるぐらいだということですのでよろしいでしょうか。

○柴田専門委員 このことは吉田宗弘先生が詳しいのではないかと思うのですが、頭金先生、聞いていいですか。

○頭金座長 吉田先生、何かございますか。

○吉田専門委員 柴田先生、恐らく最近の調査は多分湿重量で書いてあるのです。昔のような固形物ではなくて、最近湿重量なのです。

○柴田専門委員 脇先生、僕がさっき言ったことは間違っています。吉田先生のお話を聞いてください。

○吉田専門委員 これは1歳以上ではなくて20歳以上の数字があったような気がするのです。もしも変えろとしたら、たしか20歳以上という数字があるように思うのですが、1歳以上でよかったのですか。僕も見落としていたのだけれども。

つまり、これについては成人あるいは1歳以上を全部含めてでいいのか、20歳以上でいいのかということはいかがでしたでしょうかということのほうに気がなるのです。

○頭金座長 瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 国民健康・栄養調査では20歳以上の値も出しているのですが、多

分、この添加物は年齢制限はないのですよね。

○頭金座長 使用基準案としてはないと思います。

○瀧本専門委員 年齢制限はないのですよね。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

評価書案で言いますと21ページに使用基準案がございます。31行目からにございますけれども、明示的に年齢についての言及はございませんが、37行目を御覧いただきますと、乳製品について言えば母乳代替食品を除くということで、乳児については食するものが限られてくるのではないかと思います。

以上です。

○瀧本専門委員 私がちょっと気になったのが、先ほど動物実験で母動物は影響がなかったけれども、胎児のほうは骨格異常があったという報告があったので、今の使用基準案だと、妊婦さんも当然摂取されるのです。より感受性の高い子供や、妊婦は妊婦で平均摂取量を国民健康・栄養調査で出しているのです、そういったグループの摂取量も推計したほうがひょっとしたらいいのかなと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見先生、いかがでしょうか。

○石見専門委員 この申請品は年齢制限がないということですので、1歳以上のデータが妥当かと考えます。ただ、650というのが上限なのかというのは確認したほうが良いと考えました。

それから、今の瀧本先生の御意見はすごく重要だと思います。妊婦さんの摂取量について別集計なされているということなので、データとして出しておいたほうがよろしいと考えました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

脇先生からの御質問に関しては、特に年齢制限がないので1歳以上の摂取量という形でかまわないが、瀧本先生から、特殊集団といいますか妊婦の集団等での摂取量のデータもあるので、それについてもここに追記したほうが良いのではないかという御意見が新たに出てきたかと思えます。先生方から、今の点につきまして何か御意見がありましたらよろしくお願いたします。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 脇です。

私の質問の意図は、1歳以上の方の食事の平均の摂取量が650g、要するに小さい人は少ないし、体格が大きい人はもっと食べている。そうすると、650の倍ぐらい食べている方もあるとすると、この推計量があくまでも平均値であって、中にはもっとたくさん摂取されている方がいる。そうすると、摂取量の推計をするときにアンダーエスティメートするので

はないかということが質問で、小さい方についてはもっと摂取量が少ないのだから、安全性についてはその計算でも別に構わないのではないかと思うのですが、そういうことで、どちらかというたくさん食べている方を無視しているデータにならないかなという懸念です。

以上です。

○頭金座長 これは摂取量の通常の集計の仕方の考え方に関わる御質問かと思うのですが、専門の先生方、いかがでしょうか。

瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 通常の報告書では、重量も平均とSDと中央値しか示していないのです。なので、最大値とか90パーセンタイル値というのはないので、もしたくさん摂っている人の分布ということになると、別途集計しないと出せないですね。

○頭金座長 そもそもそういうデータはあるのですか。たくさん食べる人の90パーセンタイル値というのは、私はイメージがつかないですが。

○瀧本専門委員 出そうと思えば。要するに、厚生労働省に国民健康・栄養調査の二次利用申請を食品安全委員会から出していただいたら、別途集計作業をすることは可能です。

○頭金座長 吉田先生、何かコメントはありますか。

○吉田専門委員 平成22年か23年、ちょっと前ですけども、別集計かなんかが公表されましたね。たしか分布について出された数字があったように思うのですが、ただ、それぞれ計算していただくのが非常に気の毒だなというのが私の印象であります。

あと、こういうものはほかの物質なんかのときも同様の計算をしていくことになると思うのです。そうすると、例えば今回たくさん摂っている人、どの辺りを取るかというのはまたそれも難しいのですけれども、それを取るのだというようなことをやると、今後も同様のことをしていく形になると思うのです。それはここで慎重に議論しておいたほうがいかなという気はいたします。

簡単にできるのであれば、そういうデータがあったらいいなとは思いますが、瀧本先生のほうに大変な御負担をかけるような気がしますので、たしか何年前にパーセンタイルまで公表された数値があったように思うのですが、あれで代わりにされても、そんなに変わっていないのではないかという気はするのですが、いかがですか。

あるいは、平均値と標準偏差が出ていますから、もうえいやとプラス2SDのところを取ってしまうとかいう形でやられたほうが、その都度その都度毎年のもので九十何パーセンタイルのところを拾いにいくという形になると、申請者側に常にそういうことを求める形でもいいかもしれませんが、作業としてはできるだけ簡便な形でお願いできればという気がしております。

言っていることが何パターンかあったと思うのですが、1つはこういう摂取量推計のときに、国民健康・栄養調査のデータを平均値でずっとやっていくのか、分布を考慮して高いほうの値の試算を必ずやるのかということ。それから、高いほうの値を取るときに、

今、申しましたような平均値と標準偏差は公表されているのだから2SDのところを取って、その数字で簡便に計算するというやり方で済ませてしまうというやり方があるのではないかと思います。

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 吉田先生のご発言と一緒に、たしか特別集計というのがあって、パーセントイルで摂取量を表しているデータがありますということをお願いただけです。

○頭金座長 事務局、どうぞ。

○川嶋課長補佐 机上配付資料2で栄養成分関連添加物に関する指針をおつけしております。

指針の12ページ、下のほうに「第3 一日摂取量の推計」というところがございます。これの4行目の中頃から読み上げますと、食品等からの摂取量を併せて考慮すれば、その平均値のみならず中央値や分布も検討するとともに、摂取量の最大値も検討するとございます。通常の摂取量推計につきましては、今日、評価書案にお示ししているような国民健康・栄養調査の摂取量を用いるのが一般的ではないかと思えますけれども、本品の特性等に鑑みまして、特にこういったエクストラな検討も必要であるという御意見だろうと思えますので、御担当の先生方と御相談をさせていただきまして、ほかのデータについてもお示しするようにしたいと思います。

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、この点につきましては先ほどの妊婦のデータも含めて、御専門の先生方と事務局のほうで、どの程度のデータが入手可能であるのかという御検討も含めて、入手可能であれば、それをこの評価書の中にどのように反映させるかということにつきましても併せて御検討いただければと思います。それでよろしいでしょうか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 先ほどちょっとお伺いしたかったのですが、103ページの表42は吉田先生がおっしゃったように湿重量ですね。よく見ると合計が650gで、嗜好飲料が500gなのです。これは現実的な数字なのでしょうか。専門の先生にお伺いします。

○頭金座長 いかがでしょうか。103ページの表42のデータですね。

○柴田専門委員 柴田です。

今、松井先生に言われて、すぐに湿重量と気がつかなかったのはだめですね。嗜好飲料が511gもあるということで、確かに多いですね。

○松井専門委員 というよりは、御飯が140gですよ。650から511を引くとその他のところが150gぐらいで、私はこれが普通の日本人というイメージとはかけ離れていると思います。

○柴田専門委員 柴田です。

その意味で、1歳からということになっているのでしょうか。

○頭金座長 瀧本先生、何か御意見はありますか。

○瀧本専門委員 国民健康・栄養調査の令和元年の調査結果を引用されているのですけれども、画面共有だとよくわからないので読み上げますと、511gは1歳以上の平均で、そのうちお茶が237g、コーヒー、ココアが139g、その他の嗜好飲料が136gぐらいなので、お茶がすごく多いといえば多いです。

でも、何となくですがお茶は1日に200gぐらい飲みませんか。当然お水は加わっていますから、コーヒーが140g、その他が140gぐらいです。

○頭金座長 どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

先ほど御覧いただきました評価書案の21ページに使用基準案がありますが、ここに、具体的に添加する対象の食品が列挙されております。これを国民健康・栄養調査の食品群別表というものに当てはめて、そこの数値を拾ってきております。

先ほど松井専門委員から御飯の話がございましたが、御飯は穀類の中分類が米加工品、小分類、米というところがございます。米は使用基準案に示されている対象の食品に挙がっていないので、あくまでも使用基準案に示された使用対象食品が国民健康・栄養調査の食品群で何gになるかを拾い上げております。通常摂取する食品の全部の量が湿重量として650gであるということではございませんので、そこは御確認をいただきたいと思っております。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

21ページの使用基準案に書かれている食品についての一定の調査に基づいた集計をすると、表42の値になるということですね。それでよろしいですか。

ありがとうございます。

では、「通常の食品形態の食品からの摂取量」につきましては追加で専門の先生方と事務局で御検討いただくということにして、摂取量については以上にしたいと思います。

次に、引き続きまして「I. 評価対象品目の概要」について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局です。

それでは、資料1、評価書案の6ページまでお戻りいただきたいと思っております。

「I. 評価対象品目の概要」でございまして、2行目の枠囲みでございますように、ここは第11回のときに一度御議論いただいておりますけれども、その際の御議論等を踏まえまして加筆、修正をして、見え消しでお示したものでございます。本日御欠席の林専門参考人からは、特にコメントはありませんとの御意見をいただいております。

8ページまでお進みいただきたいと思っております。17行目の「8. 我が国及び諸外国における使用状況」、おめくりいただきまして10ページの8行目、「(3) 医薬品等の有効成分としての

25(OH)D₃の使用状況」の22行目、見え消しでイタリア、ポルトガル云々とございますが、ここの部分につきまして今回追記をさせていただいております。

11ページの表1は、医薬品の概要として、表形式で効能・効果、用法・用量、それから備考欄には妊娠中及び授乳中に係る記載を抜粋してお示ししております。

12ページの6行目、オーストラリアでは、補完薬（Complementary Medicines）用新規成分として記載された旨を追記しております。

9行目から始まる枠囲み、次のページにまたがっておりますけれども、この補完薬用新規成分につきましては、製品としての販売開始の情報があれば、それは今後追記をしたいと思っております。

13ページの7行目、「9. 我が国及び国際機関等における評価」の「(1) 我が国における評価」の13行目、「②ビタミンD」につきましては、最新の「食事摂取基準策定検討会」報告書の内容に基づきまして、記載を更新しております。

15ページの5行目、「(2) 国際機関等における評価」につきましては、16ページの19行目、「③欧州における評価」の「a. 25(OH)D₃」について、novel foodとしてEFSAにおいて評価中である旨を追記させていただいております。

18ページまでお進みいただきまして、22行目の「(3) 医薬品等の有効成分としての25(OH)D₃の評価」といたしましては、28行目から、RAYALDEEにつきまして、妊娠中の使用あるいは授乳中の女性に関する注意事項を追記させていただいております。

19ページの6行目からは、オーストラリアで補完薬用新規成分として記載された25(OH)D₃の成分概要においての制限について、追記をさせていただいております。

19ページの23行目、「(4) 飼料添加物としての25(OH)D₃の評価」につきましては、20ページの3行目でございますけれども、ヒトが過剰に摂取することはないと考えられるという部分について、追加で引用させていただいております。

御説明は以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、評価対象品目の概要について幾つか修正されております。主な点は10ページの8行目の「(3) 医薬品等の有効成分としての25(OH)D₃の使用状況」についてです。これが10ページから11ページ、12ページにかけて、表1という形で記載されております。

12ページの6行目から、オーストラリアでは25(OH)D₃は2019年に補完薬（Complementary Medicines）用新規成分として記載されたと追記されております。

それから、16ページの19行目に「③欧州における評価」ということで、23行目に、指定等要請者によれば、25(OH)D₃はnovel foodとしてEFSAにおいて評価中であるという旨が記載されております。

18ページに移りまして、22行目の「(3) 医薬品等の有効成分としての25(OH)D₃の評価」ということで、28行目からも追記がされております。

同じく19ページの6行目からも、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局についての記

載が書かれております。

主な点が追記されている部分になりますけれども、御担当の石見先生、合田先生、何かコメントがありましたらお願い申し上げます。

○合田専門委員 特に問題はないと思っています。

○頭金座長 石見先生、いかがでしょうか。

○石見専門委員 医薬品の情報について分かりやすく表にまとめていただいて、非常に理解しやすくなりました。ありがとうございました。

そのほかは特にはないです。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方から、ただいまの評価対象品目の概要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。よろしいでしょうか。どなたか御意見はございますか。

では、事務局、ここで10分休憩でもいいですか。

○川嶋課長補佐 よろしく申し上げます。

○頭金座長 それでは、ここで10分ほど休憩を取りたいと思います。15時40分からでよろしいですか。

○川嶋課長補佐 結構でございます。

○頭金座長 15時40分から再開したいと思いますので、よろしく願いいたします。

(休 憩)

○頭金座長 それでは、再開したいと思います。

引き続きまして、「安全性に係る知見の概要」の体内動態について、事務局から説明をしてください。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

資料1の23ページを御覧いただきたいと思います。「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。

3行目の「事務局より」の枠囲みでございますが、「安全性に係る知見の概要」における血中25(OH)D濃度、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の単位についての御相談でございまして、ng/mL、pg/mLでそろえることでよろしいか、あるいはnmol/L、pmol/Lでそろえるのが適当か、改めて御意見をお願いしたいと思います。

松井専門委員からは、知見がnmol/L、pmol/L表記の場合のみng/mLやpg/mLへの換算値を入れることでよいと思いますとの御意見をいただいております。

柴田専門委員からは、重量とモルとの併記を提案しますとの御意見をいただいております。

6行目の「1. 体内動態」でございまして、24ページの一番上の枠囲みを御覧いただきました

と思いますが、体内動態につきましても第11回のワーキングの際に一度御覧いただいておりますけれども、これに加筆、見え消し修正をしたものでございます。事前に御意見をいただいております部分につきましては、加筆、修正した箇所にはさらにハイライトを付しております。

本日御欠席の林専門参考人からは、特にコメントはありませんとの御意見をいただいております。

以下、御確認、御議論いただきたいポイントについて御説明をさせていただきたいと思っております。

49ページまでお進みいただきたいと思っております。「(2) 分布」が34行目から始まっておりまして、51ページまでお進みいただきまして、2行目「②分布(ヒト)(Didriksenら(2015))」、ここは耐糖能異常のあるヒトにビタミンD₃またはプラセボを経口摂取させまして、血清25(OH)D₃濃度及び腹部の皮下脂肪組織中のビタミンD₃並びに25(OH)D₃濃度が測定されているというものでございます。

16行目の「③分布(総説)(Jones(2008))」がございまして。

55ページまでお進みいただきたいと思っておりますが、1行目に松井専門委員から御意見をいただいております。Didriksenらの知見では、対象が耐糖能異常のヒトとなっております。健常人の同様なデータがもしあるならば、記述する価値はあると思っております。Jones(2008)の総説にビタミンD₃や25(OH)D₃の半減期が記述されています。もし、ビタミンD₃投与や25(OH)D₃投与終了後の血中25(OH)D₃濃度低下のカイネティックデータがあるとよりよいですという事前の御意見をいただいております。この御意見について、御確認をいただきたいと思っております。

56ページの8行目からは「(3) 代謝」がございまして、65ページまでお進みいただきたいと思っております。柴田専門委員から、記載を更に追記することについての御意見をいただいておりますので、御確認をお願いしたいと思っております。

67ページに進んでいただきまして、下のほうになります。1行目に「事務局より」の枠囲みでございまして、次のページから始まります⑩～⑬というのは、代謝酵素遺伝子を導入した大腸菌または酵母を用いた試験について追記をしたものでございまして、この記載の可否を含めまして御確認をいただきたいと思っております。

68ページ一番上の枠囲みでございまして、松井専門委員から、これらを記述する必要はないと思っておりますとの御意見をいただいております。

71ページまでお進みいただきまして、「(4) 排泄」が17行目から始まっております。

74ページまでお進みいただきまして、11行目の枠囲みですが、松井専門委員から、乳以外の排泄に関して、ヒトにおける排泄に関する知見の記述が望まれますとの御意見をいただいております。この御意見について確認をいただきたいと思っております。

同じページの14行目から、次の75ページの3行目の枠囲みにございましてニワトリの試験については削除いたしております。柴田専門委員からは、削除でよろしいという旨の御意見

をいただいております。

また、75ページの5行目からの参考資料の9行目、排泄（ラット・評価要旨） EMEA（1998）はラットに静脈内投与をしたというものでございますが、76ページの1行目の枠囲み「事務局より」にございます EMEA（1998）の記載の詳細を照会いたしましたけれども、出典に関する記載がないため、詳細を入手できませんでしたとの回答でございました。したがって、この知見については評価書案に記載しないこととしてよろしいか、御確認をいただきたいと思っております。

松井専門委員からは、元文献が確認できないならば、記述を避けたほうがよいでしょうとの御意見をいただいております。

83ページまでお進みいただきたいと思っております。12行目の「(6) 医薬品との相互作用」について、今回新たに記載したところがございますので、その記載の要否を含め、御確認をいただきたいと思っております。

84ページの2行目、「(7) その他」でございまして、次の85ページの1行目の枠囲みでございますが、「事務局より」のところに $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の製剤の文献が提出されましたけれども、活性代謝物に係る内容であり、評価書への記載は略することによろしいか、御確認をいただきたいと思っております。

85ページの3行目、「(8) 体内動態のまとめ」につきまして、記載すべきポイントについて御意見をいただきたいと思っております。事前に松井専門委員から御意見をいただいております。

87ページまでお進みいただきまして、柴田専門委員から、全身のビタミンDの代謝図の記載があると理解しやすいだろうという御意見をいただいております。この御意見について御確認、御議論いただきたいと思っております。

以上のポイントのほかに、見え消しで修正、追記しております内容を大まかに申しますと、文献を改めて確認して修正したもの、小見出しの修正をしたもの、活性代謝物の濃度を追記したもの、記載場所を移動したもの、ヒトにおける知見から体内動態に係る事項を追記したもの、非臨床試験に係るものの削除等を行ったところがございますが、詳細は略させていただきます。

事務局から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23ページに戻っていただきまして、「安全性に係る知見の概要」について、本日は主に体内動態について御議論いただければと思います。

体内動態につきましては、第11回のワーキンググループのときに一度御審議いただいておりますけれども、それを踏まえて加筆、修正したものになります。体内動態はかなり大部にわたりますので、順番に御議論いただければと思います。

まず、23ページの3行目の四角囲みの「事務局より」ということで、単位についてなのですが、松井先生と柴田先生からコメントをいただいております。ng/mLとpg/mLとい

う表記とnmol/L、pmol/Lという表記があって、それをどうそろえるかということなのです。これについてはnmol/L、pmol/Lという表記がある場合についてのみ、ng/mLとかpg/mLを併記するということがよろしいですか。松井先生と柴田先生からコメントをいただいておりますけれども、それでよろしいですか。

○柴田専門委員 柴田です。

はい、御提案のとおりで。

○頭金座長 それでは、単位につきましては、さきほど申し上げたような表記で統一したいと思います。

では、体内動態に入ってきてきたいと思います。

吸収については27ページの1行目からなのですが、これについては一度第11回のワーキンググループで御審議いただいた内容を踏まえて修正がされております。新しい修正はないと思うのですが、松井先生、吸収について何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。

○松井専門委員 松井です。

28ページのSitrinらの報告を追加していただきました。どうしてかということ、胆汁うっ滞患者の試験なのですが、胆汁の重要性を明確に示している論文で、前回のワーキングのときにもこのデータが出てきたと思います。この論文は入れておくべきであると考えております。

事務局に入れていただきまして、内容も適切だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

横田先生、吸収のところは何かございますか。

○横田専門委員 いえ、ございません。これで結構だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方、27ページから49ページまで吸収のことが記載されておりますけれども、ここににつきまして何かコメント等がありましたらお願いしたいと思いますのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

次に、49ページの34行目、「(2) 分布」に移りたいと思います。55ページの1行目に松井先生からコメントをいただいている、その前の51ページの2行目の「②分布 (ヒト) (Didriksenら (2015))」のデータについてのコメントかと思いますが、松井先生、御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 このデータは、ビタミンD₃と25(OH)D₃の代謝がかなり異なる。ビタミンD₃が脂肪にかなり蓄積しますが、25(OH)D₃は脂肪にあまり蓄積しないということで、有害影響を考える上で、この点は非常に重要だと思います。ただ、Didriksenのデータというのは糖尿病の患者なので、もし正常な被験者のデータがあったらもっといいなと思いました。そういうことでコメントさせていただいています。

あと、Jonesの総説にもビタミンD₃や25(OH)D₃の半減期が記載されています。このデータ

は非常に重要ですが、私は疑い深いので、総説の中のデータはどこまで信じられるかというのが非常に気になる場所なので、もし可能でしたら、ここに書かれている半減期を出しているデータの原著を引用できたらもっと良いと感じております。

最後の部分ですけれども、投与終了後の血中25(OH)D₃濃度低下のカイネティックデータ、これはよく見ましたら幾つかありましたので、最後の部分については私の間違いでございましたので、この場で訂正いたします。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

51ページの「②分布」のDidriksenのデータは糖尿病の患者のデータなので、健常人でのデータがないかという点と、51ページの16行目のJonesらのデータについて、原著をもう少し精査してほしいということによろしいですか。

○松井専門委員 Jonesらのデータについて、可能であれば原著を見ておいたほうが安全かなという気はします。

総説とか評価書は間違いもあるのです。そういうことで気になって、こういうコメントをさせていただいています。

○頭金座長 ありがとうございます。

事務局に確認します。松井先生のご指摘は2点ありますけれども、これは指定等要請者に資料要求することは可能でしょうか。

○川嶋課長補佐 可能でございます。

○頭金座長 では、51ページの②のDidriksenのデータと16行目のJonesらのデータについては、追加資料を求めるということにしたいと思います。

55ページのカイネティックデータについては、求めなくていいということですね。

○松井専門委員 その手のデータが幾つかございましたので、結構です。

○頭金座長 それでは、分布につきまして、横田先生、何かございますでしょうか。

○横田専門委員 松井先生がおっしゃっているように、正常な方の脂肪への分布は重要なデータだと思いますので、もしあれば必要だと思います。

総説で引用されている原著に関してなのですが、追加して、今、51ページの27行目に生理学的な条件下で25(OH)DがDBPに結合する物質として2~5%を占めるにすぎないということで引用していると思うのですが、これも大事ではないかと思えます。というのも、DBPに結合して細胞に取り込まれて、ビタミンD受容体に結合して生理活性を出すということから考えると、25(OH)Dがどれほど生理活性を発揮するのかを考える上で参考になるのではないかと思います。なので、請求していただけるならば、こちらの原著のほうも併せて請求して、考えてみたらいいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 参照68の文献ですか。

○横田専門委員 そうです。

○頭金座長 事務局、これも追加でできますか。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

かしこまりました。

○頭金座長 ありがとうございます。

分布に関しまして、そのほかの先生方からコメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、次は56ページの8行目、「(3) 代謝」につきましては、65ページに柴田先生からコメントをいただいております。ヘム生合成系とヘムの異化代謝の正常性、さらにNADPHの供給系の正常性がビタミンDの代謝を下支えしているとのことの記載が欲しいということなのですが、説明していただいてもよろしいでしょうか。

○柴田専門委員 これは前回、松井先生がビタミンDと25(OH)Dの活性効率のお話をしたときに、ああそうだなと思いついたことなのですからけれども、補因子としてNADPH、次にフェレドキシン、それから吉田宗弘先生の得意な非ヘム鉄の鉄硫黄クラスター、ビタミンDを水酸化するときには全部必要ですね。そのことをどこかに入れておけばいいのではないかと思うのです。今回、毒性評価をするときには、これが完全に足りている状態での話ですね。そういうことです。いわゆるステロイドの水酸化酵素に対して、要る補因子としてNADPH、フェレドキシンのFAD、フラボタンパク質、次が鉄硫黄クラスターでしたか。吉田宗弘先生、そこら辺は助けてください。そういうことがきちんとあって水酸化がスムーズに進むのですよということの文章だけ書いておけばいいのではないかと思ったのです。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

64ページに、前回のワーキンググループを踏まえて代謝についてかなり細かく追記がされたわけですがけれども、さらに足りないところがあるという御指摘かと思いますが、吉田先生はいかがですか。

○吉田専門委員 柴田先生がおっしゃるとおり、確かに異化代謝のところでNADPHが必要であるし、要は鉄が十分に供給されていないと進んでいかないだろうとは思いますが、そこまで要りますかと。栄養状態がかなり代謝に影響しているというのは確かなのですけれども、それを最後1行ぐらいですっと書けるような文章が思い浮かべばいいという気がしているのです。

○柴田専門委員 柴田です。

書けますよ。これが今後議論する活性効率にも影響してくると思うのです。栄養状態の悪い人の場合、それから十分な場合によって活性効率が違ってくるのですが、ここは毒性ではないかな。

○吉田専門委員 いわゆる栄養条件がこういったものの代謝に影響を与えるというのは、一般論としては非常によくある話です。ただ、どうでしょうか。

○柴田専門委員 そう思ったということです。

○頭金座長 一度、柴田先生と吉田先生で、どのぐらい加筆できるかという文案を御検討いただいてもよろしいですか。

○吉田専門委員 分かりました。

○頭金座長 それを次のワーキンググループで検討させていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○柴田専門委員 では、終わります。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○脇専門参考人 脇です。

途中で戻ってしまって大変申し訳ないのですが、51ページの分布のところ、松井先生の御指摘で、Didriksen (2015) のペーパーが耐糖能異常である糖尿病の方を対象としているので、正常の方の代謝についてペーパーがあったらという御意見でしたけれども、今、元文献を見てみますと、糖尿病の方は省いてあって、ほぼ正常の耐糖能に近い、空腹時だけちょっと高いとか、糖負荷試験をやって1ポイントだけ高いぐらいの方々を対象としており、ほぼ正常と考えていい方を対象としたデータではないかと思いましたが補足させていただきます。本当にデータが要るかどうか、また御検討いただけたらと思います。

以上です。

○頭金座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 脇先生、どうもありがとうございます。

そういう内容でしたら、当然この論文だけで十分かと思えます。ただ、ここの文章だけだと耐糖能の異常な人の実験だという書き方をしていますので、被験者について脚注で、今、脇先生がおっしゃったような内容を示していただけると、それで十分だと思います。ありがとうございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、先ほどDidriksenの文献に関連して耐糖能が正常な人の文献を請求するという話がありましたけれども、それは一旦取り下げまして、むしろ51ページの3行目からの文章を修正するという事でよろしいですか。

脇先生もそれでよろしいですか。

そのほかの先生方もそれでよろしいですか。

それでは、もう一回代謝に戻りまして、67ページの1行目に「事務局より」の四角囲みがありますけれども、具体的には68ページの2行目の⑩、16行目の⑪、69ページの6行目の⑫、70ページの2行目の⑬の実験なのですが、これは全部大腸菌又は酵母でヒトの代謝酵素を発現させた組換え体での酵素を使った酵素の速度論的パラメータのデータが示されておりますが、この記載の要否について御確認をお願いしたいということです。松井先生からは記述する必要はないと思いますということなのですが、追加のコメントがありましたらお願いいたします。

○松井専門委員 特にありません。各酵素の基質親和性を調べる、各酵素の特性を示している論文ではありますが、ここまで評価書に書く必要はないのではないかと私は考えました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

横田先生、いかがでしょうか。

○横田専門委員 総説でちゃんと引用されていますし、私もそこまで細かいことは要らないのかなとはちょっと思いました。私もここまでは要らないかもしれないと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

お二人の先生方からは削除してもいいのではないかという御意見かと思えますけれども、ほかの先生方からはいかがでしょうか。

どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。

68ページに感想だけ書かせていただいたのですが、 K_m 値がめちゃくちゃ高いですねというのが感想です。

例えば、先ほど言われた51ページの27、28のところに血液中の25(OH)D濃度が25~200nmol/L、それから2~3%しか肝臓とか腎臓に入らないとなると、めちゃくちゃ低いですね。2.7 μ mol濃度が K_m 値だったら反応しないのではないかと思って、そういう感想を書いただけです。だから、本当に機能しているのかというだけです。

○頭金座長 酵素の K_m の値とかは残しておいたほうがいいという御意見ですか。

○柴田専門委員 そういう意味ではなくて、前に松井先生も脇先生もここまでは要らないのではないかということですから、それでいいのですけれども、ただ、酵素化学者として、本当に機能しているのかという感想です。

以上です。それだけです。

○頭金座長 そうすると、⑩~⑬の実験のデータについては削除してもよいということでもよろしいですか。

○柴田専門委員 はい、それで結構だと思います。単なる感想を述べさせていただきただけです。

○頭金座長 ほかの先生方からいかがでしょうか。⑩~⑬までの組換え酵素のデータは省いてよいのではないかという専門の先生方の御意見なのですが、よろしいでしょうか。

では、ここは削除するというので進めたいと思います。

事務局、それでよろしいですか。

○川嶋課長補佐 ありがとうございます。削除いたします。

○頭金座長 それでは、次に71ページの17行目、「(4) 排泄」に移りたいと思います。

排泄につきましては74ページに松井先生からコメントがありまして、乳以外の排泄に関してはヒトのデータがありませんということで、もしJonesらがヒトにおける結果ならば記

載する価値はありますということです。

松井先生、これについても御説明いただければと思います。

○松井専門委員 ここに書いてありますように、Jonesの総説ではビタミンDの分解産物の70%は胆汁中に排泄されるということが書かれているのです。私は十分検討していないのですが、これがラットでのことなら、ヒトのデータがあれば別途入れられたらいいなという、感想です。また、IOMでも胆汁由来で排泄されるということになっています。

そういうことで、下に書いてありますように、繰り返しますが、ヒトにおける結果があるならば掲載する価値はある。そこを確認しないといけないとは思いますが。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ヒトにおける結果の資料を補足資料として提出してくださいという意図でよろしいですか。

○松井専門委員 あれば提出していただきたいと思います。

○頭金座長 分かりました。

事務局、いかがでしょうか。これも資料要求できますか。

○川嶋課長補佐 あれば提出いただくよう、求めたいと思います。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

排泄につきましては、75ページの9行目の「a. 排泄（ラット・評価要旨）」というところにつきまして、この実験結果について評価書に記載しないこととしてよろしいかという事務局からの問合せがあるのですが、松井先生からコメントをいただいておりますけれども、御説明いただければと思います。

○松井専門委員 分かりました。

75ページの15行目、25(OH)Dが96%尿に排泄されるという話なのです。これ自体が正しいのでしたら非常に重要なデータなのですが、書いてありますように、これは④ですね。その前に②、③という知見が示されています。特に②では、尿中への排泄は少量で、胆汁系への排泄が多い。③では、尿中への排泄は少量であったという知見になっています。これは全く違う知見なのです。やはり原著を確認できないとなると、75ページの④のデータは示さないほうがいいのではないかと私は感じました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

横田先生、75ページの9行目の実験なのですけれども、いかがでしょうか。

○横田専門委員 データがちぐはぐな感じはしているので、何とも言えないのですけれども、詳しいことがよく分からないので、ちゃんと文献をきちんと読み込めていなくて申し訳ないのですけれども、ニワトリというのも哺乳類ではないので、私もこれは要らないのかなとはちょっと思っていました。

○頭金座長 ニワトリではなくてラットの実験です。

○横田専門委員 ごめんなさい、私が次に行ってしまいましたか。

○頭金座長 75ページの9行目のaのラットの実験についてです。

○横田専門委員 もしあれば重要なとちょっと思ったのは、静脈内に直接投与しているので、血液中に直接入れると違う組織に行くのかなと。排泄の過程が何で違うのだろうと不思議だったので、データを見てみたいなどは思ったのです。これは詳しいことはどうなのでしょう。

請求しているものなのでしたか。今、混乱してしまいました。ごめんなさい。

○川嶋課長補佐 事務局です。よろしいでしょうか。

○頭金座長 どうぞ。

○川嶋課長補佐 76ページの1行目の枠囲みにございますが、EMEA(1998)については従前、詳細を照会いたしておりますけれども、リファレンスの記載がなくて原著が入手できなかったという回答を既にいただいている次第でございまして、ついでにはEMEA(1998)については評価書には記載しないこととしてよろしいか御確認をいただきたいという次第でございまして。

以上です。

○横田専門委員 すみません。

それでしたら、省いてよろしいかと思えます。

○頭金座長 分かりました。

では、一度請求して原著が確認できないということで、それであれば松井先生も載せる価値はないでしょうというような御意見だったかと思えますので、削除としたいと思えます。

すみません。私は1つ見落としてしまいました。74ページの14行目のニワトリの試験も削除でよろしいでしょうか。これは柴田先生からコメントをいただいているようですが、削除でよろしいと思えますということです。

○柴田専門委員 すっかり忘れてしまっているのですが、このとおりでよいのではないかと思えます。

○頭金座長 松井先生と横田先生も、ニワトリの試験も削除でよろしいですか。

○横田専門委員 はい。

○頭金座長 それでは、74ページの14行目のニワトリの試験と、75ページのラットの試験については削除するというにしたいと思えます。

そのほかの先生方から、排泄に関しまして御意見等がありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 私が意見を出すのが遅くて、全然間に合わなくて申し訳ないのですが、先ほどチャットで事務の方には流したのですが、最近出た論文で、25(OH)D₃が硫酸

抱合を受けるというデータがありまして、ヒトの肝臓を使って代謝物の検討をされていて、かつ、ヒトでの尿中とか胆汁排泄も測っているようなので、この辺りを追加していただけるといいのかなと思いました。確かに排泄のデータがあまり見つからずにいたのと、ビタミンDと25ヒドロキシではどうも代謝とか体内の循環が違うのではないかというのがいろいろと思われるので、なるべく25ヒドロキシ体を投与したときのデータは拾って、出していただければと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局です。

横田先生、ありがとうございます。

恐縮ではございますが、関係の文献を事務局のほうにお送りいただきますようお願い申し上げます。

以上です。

○横田専門委員 分かりました。

○頭金座長 新しい文献については体内動態の先生方でシェアしていただきまして、御検討いただければと思います。松井先生と横田先生でシェアして、御検討いただければと思います。

排泄について、何かほかにコメントはありますでしょうか。

それでは、次に進みたいと思います。76ページの3行目、「(5) 生理作用」については、特段今まで御意見はいただいていないようなのですが、76ページの3行目から83ページの10行目まで記載されておりますけれども、こちらにつきまして何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次は83ページの12行目、「(6) 医薬品との相互作用」に進みたいと思います。この項は新しく追記された箇所になります。ここにつきまして、医薬品との相互作用についての記載の要否、それから事務局で作成している文章についてコメント等がありましたらお願いいたします。

83ページの表30にビタミンDと医薬品との相互作用という形で、表形式でまとめられているのですが、この辺はよろしいでしょうか。

松井先生、横田先生、何かコメントがありましたら。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 表中のことなのですがけれども、ビタミンD代謝の亢進というのは、異化なのか活性化なのかが分かりにくい気がするのです。私はこの辺の薬剤代謝のことを知らないで、代謝の亢進と言われると、そのどちらなのかが分かりにくいです。

84ページのbのフェノバルビタールの1行目に、ビタミンD代謝の亢進と書いてあります。この代謝の亢進というのは何なのですか。異化なのですか、それとも活性化なのですかと

いうことです。

○頭金座長 これは添付文書の記載を抜き出してきているのですかね。

○松井専門委員 分かりました。ビタミンD不活性化ですね。これもちょっと文章がおかしいような気がするので、この文章全体をもう一度修正していただけたらありがたいと思います。ビタミンD代謝の亢進によるビタミンD不活性化、そうすると異化ですか。カルシウムの吸収低下。私には分かりにくい文章でした。

○川嶋課長補佐 事務局です。よろしいでしょうか。

○頭金座長 どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局です。

この表自体は指定等要請者から補足資料として提出されたものを、基本的にはそのまま載せているような形で、今、松井専門委員から御指摘がございましたように分かりにくい部分が含まれているかもしれないと思いますので、改めて精査をさせていただいた上で御確認をいただきたいと思います。

以上でございます。

○松井専門委員 ありがとうございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○石見専門委員 石見です。

この部分は出典を出していただかないと、分かりにくいと思いました。

以上です。

○頭金座長 そうですね。根拠になった出典も含めて、内容を指定等要請者のほうに御確認いただければと思います。

事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 既に提出されている補足資料をいま一度確認させていただきたいと思います。

ありがとうございます。

○頭金座長 分かりました。

それでよろしいでしょうか。

医薬品との相互作用について、そのほかに何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次に移りたいと思います。84ページの2行目の「(7) その他」につきましては、85ページの1行目の四角囲みの中段、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の製剤であるロカルトロールカプセル及びロカルトロール注のインタビューフォームで引用されている文献として2つが提出されましたけれども、これらは活性代謝物に係る内容であり、評価書への記載は省略することとしてよろしいでしょうかということです。

これにつきまして、松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 私は、これは必要ないかなと思っています。

○頭金座長 ありがとうございます。

横田先生、いかがでしょうか。

○横田専門委員 これは25ヒドロキシ体がどれだけ1 α 体に代謝されるかという割合と、でも1 α ,25はすぐ不活性化されてしまうのではなかったかと思うので、その辺りを考えるとあまり影響がない、それほど必要な情報ではないかなとは思いました。

○頭金座長 ありがとうございます。

御担当の先生方からは省略していいのではないかという御意見かと思うのですが、ほかの先生方から、その他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。

どうぞ。

○石見専門委員 先ほどのヒト試験のところ、例えば59ページのビタミンD₃または25(OH)D₃反復摂取試験とか、57ページにも投与の試験がありまして、25Dの場合は活性型1,25(OH)₂Dの血中濃度が上がっているというデータもありまして、88ページではヒトにおける知見のまとめは今後と書いてあるのですけれども、そこも議論してから決めたほうがいいと思うのです。1,25の体内動態を全く議論しないというのはちょっとどうかなと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。残しておいたほうがいいという石見先生と、松井先生と横田先生からは省略してもいいという御意見だったかと思います。

どうぞ。

○横田専門委員 これらの医薬品は医療用医薬品なので、医師のコントロール下にあると思うので、そういう意味でこれを評価書の中に入れなくてもいいかなと思った次第です。もちろん1,25の代謝はちゃんと押さえておく。むしろ25との対比といいますか、違いといいますか、そこも含めてちゃんと書かなければいけないとは思っています。

○頭金座長 松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 石見先生がおっしゃることも、まだ議論が煮詰まっていなくて、確かに今後、25(OH)Dを投与したら1,25(OH)₂Dが増えるのか、増えないのかというところから議論しないといけないと思うのですけれども、そういうことが議論の中心になってくる可能性があるのですしたら、当然1,25(OH)₂D、活性型ビタミンD₃の異化も考慮していくことが必要になるかもしれません。それが決まらないと、これを入れるか、入れないかというのは決まらない。石見先生がおっしゃったとおりだと思います。

ですから、この前から問題になっています25(OH)DとDの活性の違いと、さらにその先、25(OH)Dを投与した場合とビタミンDを投与した場合、1,25(OH)₂Dの動きが違うとかということになると、当然そこには異化という問題も出てきますので、そこまでサスペンドということではよろしいのではないのでしょうか。

○頭金座長 ありがとうございます。

これを省くかどうかという判断は先延ばしたほうがよいのではないかと御意見なのですが、そのほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

事務局、この問題は積み残しでもよろしいですか。

○川嶋課長補佐 次回以降、ヒト知見についても御議論いただきたいと思っておりますし、その際にまた今の点については御確認をいただければと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、その他についてはそのようにしたいと思います。

ほかの先生方から、今のその他の議論について御意見はありますか。大丈夫ですか。

それでは、85ページの3行目の「(8) 体内動態のまとめ」に移りたいと思います。

体内動態のまとめにつきましては、記載すべきポイントについてということで松井先生から御指摘をいただいております。あと、柴田先生からも御指摘をいただいておりますけれども、まず松井先生から簡単に御説明いただければと思います。

○松井専門委員 簡単ではなくて、長い文章ですみません。

まず、基本的にビタミンD₃との比較になってくると思います。吸収に関しましては、ビタミンDは胆汁酸が必要、ミセルに組み込まれて吸収される。その次はカイロミクロンでリンパを經由して、循環器中を流れる。さっきも出ましたけれども、循環血中を流れる段階で、ビタミンD₃は脂肪組織に取り込まれるということです。取り込まれなかったビタミンD₃は肝臓に移行するというのがまず第1点。それから、皮膚でビタミンDが合成されるということも書いておかなければいけませんし、ビタミンD₃はDBPと結合して、肝臓に運ばれる。ここまでがビタミンD₃の代謝です。

先ほども加えていただきましたけれども、25(OH)D₃吸収の場合は、胆汁酸の貢献は少ない。小腸から吸収された25(OH)Dは、門脈を介して肝臓に移行する。肝臓でビタミンD₃から合成された25(OH)D₃と摂取された25(OH)D₃はDBPと結合し循環血中を腎臓に運ばれる。

以降、活性型への代謝、異化、排泄を簡単に記述しています。

次からが大事なのですが、先ほどもJonesのところに出てきたのですが、半減期のデータがありますので、これを示す。まず、血中の半減期は、ビタミンDは結構短い。けれども、全身での半減期は逆に長いという特徴的なことがありますので、これは述べておく必要がある。

ただ、ここで示しました半減時間はJonesの総説をそのまま書いてあります。この評価書ではこれ以外に個別の試験で半減期を求めた論文がありますので、半減期の具体的な数字についてはもうちょっと検討したほうがいいかなと思います。

次が一番のポイントで、25(OH)D₃はビタミンD₃の通常の代謝物であり、経口投与された25(OH)D₃は体内でビタミンD₃から生成される25(OH)D₃と同様に代謝されると考えられる。これはどこかの評価書に書いてあった文章をそのまま持ってきたのですが、循環血中の濃度は他のビタミンDの濃度よりも高い。摂取量に応じて、25(OH)D濃度は上昇する。

ビタミンD₃と25(OH)D₃の投与後の循環血中25(OH)D変化は、投与されたビタミンD₃と25(OH)D₃の相対活性を示している。基本的には25(OH)Dになってしまったらどちらも一緒というような考え方ですので、ビタミンD₃投与後にどのような25(OH)D₃の濃度になるのかというところが活性のポイントであろう。

この後は、懸案になっておりますビタミンD栄養状態とこの相対活性の関連をフィックスさせる必要がある。それともう一点、先ほどから出ています石見先生のご発言に関連してありますが、25(OH)DとビタミンDは投与後の活性型ビタミンDの濃度を考慮するとどうも違うのではないかという考え方もできますので、それについても結論が出ましたら、それをここに書く。

すごく長くてすみません。ざっとこんな感じで書けたらいいのかなと思っております。以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

体内動態のまとめについて、要点をかなり包括的に御説明いただいたと思うのですが、横田先生、何か追加あるいは省いたほうがいいのではないかとか、そのようなコメントがありましたらお願いいたします。

○横田専門委員 特に省くというよりは、後半部分の異化と排泄のところは非常に重要だと思いますので、そこをなるべくしっかりまとめないといけないのではないかと思います。

松井先生の本に書かれていることで間違いはないと思っていたのですが、追加で配付されていたS32の資料は、食品添加物公定書解説書の第9版に、「吸収されたコレカルシフェロールはαグロブリンと結合して体内を循環し」と書いてあるのです。これはちょっとよく分からなくて、質問してしまってすみません。

○頭金座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 あれは間違いです。

基本的にビタミンDはそんなに門脈ではDBPとは結合しないと思いますし、大部分がリンパをカイロミクロンの形で移動するというのが普通の考えです。あと、αグロブリンは、今は使わないですね。あれはDBPです。

さっきも申しましたけれども、とにかく評価書とかをあまりうのみにしてはいけないというのが、よく読んでみたら分かると思います。

以上です。

○横田専門委員 ありがとうございます。

○頭金座長 よろしいですか。

松井先生の本に書かれている部分に関しまして、ほかの先生方から何か御意見等がありましたらお願いしたいと思います。よろしいですか。

もう一点、柴田先生から87ページの一番上の四角囲みにコメントをいただいておりますけれども、全身代謝図を作ればいいのかというコメントかと思うのですが、柴田先生、御説明いただければと思います。

○柴田専門委員 柴田です。

先ほど松井先生がお話したことを見ずにここに書きましたけれども、松井先生がさきほどお話されたことが絵にできたらいいなという感想です。

もう一つは、私としては代謝図を描くときに反応前後が化学量論的に分かるように、補因子も入れて、さらに言えば細胞内器官、ミクロソームとかミトコンドリアとか、細胞内のどこで反応が起こるのか、そんなところまで書いてあると、なおいいなと思っただけです。

以上です。

○頭金座長 該当するような図とか、出版されているような代謝図とかがあるのでしょうか。

○柴田専門委員 まだ見たことはないのですけれども、そんな絵があったら授業に使いたいなかと考えています。だから、教場で書いてみようかという気にもなっているのです。

以上です。

○頭金座長 必要だったら、松井先生のコメントも踏まえて、柴田先生のほうで原案を考えていただけるとありがたいと思います。

○柴田専門委員 はい。

○頭金座長 では、御検討いただけますでしょうか。

体内動態のまとめにつきまして、そのほかの先生方から何かコメント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、松井先生が書かれている要点に従って、議論がもう少し進んでからでないとはっきり書けないというところもありますけれども、基本的にはこの要点に従って、体内動態のまとめを作成したいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、体内動態について事務局案で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。

どうぞ。

○石見専門委員 体内動態は生理作用まで入りますか。

○石見専門委員 入っているようですが。

○頭金座長 76ページの3行目の(5)から生理作用という形で記載しております。

○石見専門委員 今、松井先生がおっしゃったことが一番重要なのですけれども、まとめのところに生理作用も関連づけて書いたほうがいいと思いました。

以上です。

○頭金座長 具体的なポイントというのは、何か具体的にお示ししていただけますでしょうか。

○石見専門委員 カルシウム代謝に関与するということと、ホメオスタシスなどについてはしっかり書いてありますので、その辺りもここに入れたほうがいいのではないかと思います。

いました。

○頭金座長 ありがとうございます。

体内動態の先生方、それでよろしいですか。

横田先生もよろしいですか。

○横田専門委員 そうすると、ビタミンDのレセプターの分布とかといったことも含めてということになるのでしょうか。

○石見専門委員 松井先生のご提案の文章の真ん中ぐらいに、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ への代謝、異化などについて書いてありますので、活性型ビタミンDの生理作用もまとめて書いておいたほうが全体の理解がしやすいと思いました。

○横田専門委員 分かりました。

○頭金座長 宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 言おうかまよったのですけれども、生理作用というのはこの剤に関する性質みたいなものなので、どちらかというところに来るのではないかという気がします。概要の発見の経緯とか、その辺にこういう物質だという説明として入るのではないかと思います。

それから、生理作用の中の後半部分は生理作用というよりも薬理作用なので、生理作用と薬理作用は分けておいたほうがいいのではないかと思います。

概要の中に入れないのであれば、独立した項目として生理作用というのをつくってもいいかなという感じがしています。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

その点については、第11回のワーキンググループで一度議論されていたようで、暫定的体内動態に記載しておりますということなのですからけれども、事務局、体内動態に入っている経緯は説明できますか。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

今、座長から御説明がありましたように、生理作用については体内動態の項に記載をしておこうと従前のワーキングのほうで御了解をいただいたものと承知しております。

以上でございます。

○頭金座長 ほかの先生方から御意見はありますか。

どうぞ。

○脇専門参考人 脇です。

83ページの医薬品との相互作用の次に、その他として活性型ビタミンD製剤の代謝とかを書くということなのですが、医薬品との相互作用ということにもなるのかなと思ったのですけれども、(6)の中の別立てということでもいいかとは思っているのです。食品で、添加物で $25(\text{OH})\text{D}$ を食べて、あとは投薬されて活性型ビタミンD製剤を飲んでいらっしゃる方はいっぱい出てくると思うのですけれども、この分け方について適当かどうか、皆さんで

もう一度確認いただければと思います。

○頭金座長 ただ今の脇先生からの御指摘は、「(6) 医薬品との相互作用」もこの場所が適切かどうか、移したほうがいいのではないかという御提案ですか。

○脇専門参考人 そうです。服薬されている方も、この食品添加物を食べるということで、医薬品との相互作用という観点でも議論できるかなと思ったのです。その他なのか、相互作用なのかということについて、意見をいただければと思いました。

○頭金座長 今、「(5) 生理作用」「(6) 医薬品との相互作用」「(7) その他」という3つの項目を体内動態のところを含めているわけなのですが、これについて、まとめにも関わるかと思うのですが、そういう問題提起がされているわけですが、体内動態の先生方、いかがですか。

どうぞ。

○横田専門委員 横田です。

今、脇先生がおっしゃっていた「(6) 医薬品との相互作用」のほうに「(7) その他」を入れる、つまりカルシウム製剤を使っているというのも医薬品との相互作用ということでまとめるという点は、なるほどと思いました。そうしますと、先ほど私は要らないのではないかと言いましたけれども、先ほどのインタビューフォームの内容なども必要になってくると思います。

生理作用をどうするかは、今、考えがまとまりません。すみません。

○頭金座長 ありがとうございます。

(松井専門委員より同意の意思表示あり)

○頭金座長 松井先生、同意というのは、横田先生の意見に同意ということですか。

○松井専門委員 そうです。何となく動態には合わないような気もしますが、ここが一番据わりがいいのかなという気はします。

以上です。

○頭金座長 ほかの先生方から御意見はいかがでしょう。

○合田専門委員 今の横田先生の意見に賛成します。

申し訳ないです。私はほかの仕事で退室させていただきます。

○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 相互作用を代謝の辺に入れるのはいいのですが、相互作用でも、代謝的相互作用だったらここが一番びったりくると思うのですが、受容体レベルの相互作用とかなんとかというのも別にあるのかなと思うのですが、それもここに入れてしまっているのか。資料がないのかもしれないですが、この辺の区別がどうなっているのかがちょっと気になりました。それだけです。

○頭金座長 今回は、今の記載の中にはそれは入っていないですね。

○宇佐見専門委員 そのように思っています。代謝的相互作用なので、相互作用と言って

しまうと、そういうほかの相互作用もあるのかなということです。

○頭金座長 そうしましたら、生理作用についての記載場所については、医薬品の相互作用を独立させるのか、その他と併記させるのか等につきまして、体内動態のまとめをつくる際にもう一度御検討いただければと思います。そういう対応でよろしいでしょうか。

事務局、それでよろしいですか。

○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した。本日いただいた御意見を踏まえて、体内動態のまとめのほうを進め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 ありがとうございます。

そのほか、体内動態について御意見がありましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 細かい点ですみませんが、73ページとか53ページの6行目、⑥にGLPと書いてあるのですけれども、もうGLPと書かないのかなと思っていたのですが、書くのですか。社内資料でGLPなのであれば、ほかの毒性試験もGLPではないかなと思います。書かないほうがすっきりすると思います。

以上です。

○頭金座長 事務局、どうですか。

○川嶋課長補佐 事務局です。

ありがとうございます。

今の御指摘は、例えば73ページですと2行目の②のところ、最後にGLPという記載がある。このような記載をするのかという御意見だったと思います。

事務局のほうで確認させていただいて、不要な場合は削除するようにしたいと思います。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

宇佐見先生、それでよろしいですか。

そのほかに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、今回は25-ヒドロキシコレカルシフェロールについての調査審議等をこれまでにしたいと思います。

次回以降、引き続き調査審議することとしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局から、今後の進め方等について説明をしてください。

○川嶋課長補佐 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。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、議事（2）に移りたいと思います。

全般を通じてでも結構ですが、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、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 次回につきましては、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第15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。