

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 19 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

令和4年4月14日（木） 10:00～11:46

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】

吉田座長、松井座長代理、朝倉専門委員、上西専門委員、内山専門委員、
梅村専門委員、澤田専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、北條専門委員、
横田専門委員

【専門参考人】

石見専門参考人、宇佐見専門参考人、柴田専門参考人、瀧本専門参考人、
頭金専門参考人

【食品安全委員会委員】

脇委員、浅野委員、川西委員、松永委員

【事務局】

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、井上評価情報分析官、
川嶋課長補佐、杉山係長、末永評価専門職、庄司技術参与

3. 議事

- (1) 令和4年度食品安全委員会運営計画について
- (2) 「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関する審議結果
（案）についての意見・情報の募集結果について
- (3) その他

4. 配布資料

資料1 令和4年度食品安全委員会運営計画

資料2-1 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関する審議結
果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）

資料2-2 添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」評価書（案）

資料3 「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）」に係る確認書について

5. 議事内容

○吉田座長 それでは、10時になりましたので、第19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に、令和2年4月9日食品安全委員会決定の「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YouTubeチャンネルにおいて、Webexの画面をビデオキャプチャーしたものを動画配信しております。

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。

現在11名の専門委員に御出席いただいております。なお、伊吹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、石見先生、宇佐見先生、柴田先生、瀧本先生、頭金先生に御出席いただいております。なお、石見先生からは御都合により本日は途中で御退席されると伺っております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席であります。

それでは、お手元に「第19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、御覧いただきたく思います。

まず、事務局から専門委員の改選、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」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。

まず、令和4年4月1日付けで専門委員の改選がございましたので、御報告いたします。

再選されました、澤田典絵専門委員でございます。よろしくお願いいたします。

次に、祖父江友孝専門委員でございます。よろしくお願いいたします。

次に、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4年度食品安全委員会運営計画」、資料2-1「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関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）」、資料2-2「添加物『25-ヒドロキシコレカルシフェロール』評価書（案）」、資料3「『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）』に係る確認書について」、なお、資料3は澤田専門委員、祖父江専門委員から御提出いただいたものを本

日の資料としたものでございます。また、机上配付資料は4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等を御参照いただければと存じます。

資料に不足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。議事2の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。こ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。

○吉田座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事の1「令和4年度食品安全委員会運営計画について」に入っておりますので、事務局から説明をお願いいたします。

○井上評価情報分析官 事務局です。

資料1を御覧ください。本日、令和4年度最初のワーキンググループでございますので、「令和4年度食品安全委員会運営計画」について御説明をさせていただきます。

おめくりいただきまして、目次でございますが、全体の構成としては第1が「令和4年度における委員会の運営の重点事項」を記載しております。第2は「委員会の運営全般」を記載しております。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1ページでございます。審議の経緯についてお示しをさせていただきます。

2ページ「第1 令和4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から次のページにかけて④の4点を掲げております。1点目は「①食品健康影響評価の着実な実施」、2点目は「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」でございます。次のページ「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。

同じく3ページの「第2 委員会の運営全般」の部分でございますが、「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」とございます。食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催する、また、効率的な調査審議を実施するため、ワーキンググループの設置などの取組を行うとしております。先生方にはお忙しいことと思っておりますけれども、引き続きよろしくお願いをいたします。

次の4ページを御覧ください。「第3 食品健康影響評価の実施」についてでございますが、1の(1)として、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、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しております。また、(2)として、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

を行うとしているところでございます。

続いて「2 評価ガイドライン等の策定」におきましては、今後改正に向けた検討を予定している評価基準や指針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すが、先ほどの重点事項で取り上げられている項目などをより詳細に記載しているところでございます。後ほど御覧をいただければと思います。

簡単ではございますが、令和4年度運営計画の説明は以上でございます。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、コメント、質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めてまいりたいと思います。

では、議事の2に進みたいと思います。「『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関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

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お申出をいただいております。

本日の予定でございますが、25(OH)D₃につきましては、本ワーキンググループで取りまとめいただいた評価書案について、食品安全委員会に報告した後、国民からの意見・情報の募集を行いました。本日は提出されました意見・情報に対する回答案の作成及び評価書案への反映について御議論をいただきたいと考えております。

それでは、資料2-1と資料2-2を御用意ください。

まず資料2-1でございますが、「1. 実施期間」は本年2月2日から3月3日に意見・情報の募集を行いました。「3. 提出状況」でございますが、8通の提出がございました。8通のうち、1通につきましては、評価書案の抜粋が記載されているのみの内容でございましたので、この1通については「その他の意見が1件あった」とのみ記載する予定でございます。8通のうち、その余の7つにつきまして、資料2-1の表の左列に1から7の番号を振り、「意見・情報」欄の列に意見・情報を記載いたしました。7通目はその全部をこの資料2-1の別紙として添付をしております。7通目の御意見は全体のコメントと表、コメント一覧から成っており、全体のコメントの部分は資料2-1の表の「意見・情報」欄にも再掲をしております。

本ワーキンググループの回答の案を資料2-1の表の右列に記載をし、また、評価書案を

御確認いただきながら御検討いただきたいものにつきましては、資料2-2の評価書案の中に記載をいたしました。

いただいた御意見の多くに共通するものとして、追加上限量、ULaddを定めるべき、介入試験の結果やビタミンDの上限量を基にして、25(OH)D₃についても上限量は定められるのではないかという点がございます。これに対しましては、資料2-1の項番1の回答（案）に記載のございますとおり、ワーキンググループは使用基準を踏まえた食品健康影響評価を実施したところ、その結果、栄養成分関連添加物として25(OH)D₃を使用基準案に基づいて使用することについては懸念があると考えた旨を記載しています。また、2通目の回答の記載のとおり、25(OH)D₃をヒトに摂取させた知見は、ビタミンDが充足していない者を対象としているものであることなどから、単純にこれらの知見における摂取量からULadd等を求めることはできないと考えた旨を記載しております。なお、この回答部分は、評価書には明示的には記載されておりませんが、ワーキンググループにおける議論を踏まえて作成をしたものでございます。

また、いただいた御意見に共通する2点目として、摂取量の推計において、サプリメントの摂取量推計の根拠が不適切ではないかという点がございます。これに対しましては、意見提出者の誤解もあると思われまますので、2通目、資料2-1の3ページにございます。あるいは7通目の3ポツ、これは資料2-1の11ページにございますが、その回答案のとおり、本ワーキンググループの回答案として、使用基準では摂取量については定められていない、サプリメントの摂取重量は、指定等要請者の概要書の記載を参考にした旨を記載しております。

3点目としまして、妊婦や乳幼児の特定集団への懸念について、欧州などでは評価されており、これらのデータから評価すべき、あるいは懸念を撤回すべきというものでございます。これに対しましては、7通目の4ポツ、11ページに記載のとおり、EFSAの科学的意見書の内容も確認した上で、使用基準案では摂取量について制限されていないことも踏まえて、リスク管理措置を検討する必要があると考えた旨の回答案といたしました。

資料2-1の3ページの下の方、3通目の御意見は、代謝の観点から2点御意見をいただいたものでございます。頭金先生から御意見をいただきまして、ワーキンググループの回答案を作成いたしましたので、確認をお願いしたいと思います。

その他、資料2-1につきまして、ワーキンググループの回答案について事前にいただいたコメントはございません。

御説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

○吉田座長 それでは、資料2-1につきまして、先生方のコメントをいただきたいと思うのですが、資料2-1の3通目の御意見のところですね。代謝の観点から2点の御指摘がございました。そこには、ビタミンD₃では想定される副作用の可能性が25(OH)D₃では考える必要がない、あるいはそういう代謝の観点から上限摂取量を定めることができるのではないかという意見を申し出てこられたのですが、資料2-1の5ページのところですね。最終的に頭

金先生のコメントを踏まえまして、本ワーキンググループの回答の案をそこに作成しております。こういった回答案をまず確認させていただきたいのですが、頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門参考人

御指摘のこのビタミンD₃を大量摂取した場合にコレステロールからpregnenoloneへの代謝に影響するのではないかという可能性について、メカニズム的には考えられると思います。しかし、今回の評価書の中で有害影響の指標とした高カルシウム血症とカルシウム尿症への影響については、pregnenolone合成の阻害は直接的な関係はないと思います。以上を踏まえて私の意見を述べさせていただきました。私としては事務局から回答案で結構です。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

その他、資料2-1の回答案につきましては、また資料2-2の評価書案の記述に沿って御議論いただくことになっておりますので、そこでも改めて御意見をいただくこととなりますが、この場で資料2-1全体についてコメント等があればお伺いしたいと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、資料2-2の要約の部分につきまして、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料2-2を御覧ください。

7ページ、コメント番号①でございます。黄色くハイライトされている部分につきまして、本審議の目的として論理的な内容ではないとの御意見でございます。柴田先生、頭金先生から、事前のコメントをいただいております。提出された意見中に黄色のハイライト部分の記述がⅡ. 2. (3) イにも示されているという記載がございますので、この点は後ほどまた御説明いたします。

続きまして、資料2-2の8ページの1行目、コメント番号②「全体としては25(OH)Dの蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられている」との記載は「ヒトにおける知見」の「(1) 25(OH)D₃に係る介入試験」の評価と矛盾しているとの御意見でございます。柴田先生から、事前のコメントをいただいております。頭金先生からは、大量摂取させた場合の毒性メカニズムの可能性について引用したものであり、「ヒトにおける知見」での評価とは異なる視点で評価しているとの事前のコメントをいただいております。

資料9ページにお進みいただきまして、8行目、コメント番号③、黄色ハイライト部分につきまして、「5. まとめ」に含まれていないのは不適切との御意見でございます。柴田先生から、本ワーキンググループの回答案でよいとの事前のコメントをいただいております。

10ページ、コメント番号④、赤下線の部分は9ページの10行目からでございますが、こ

の部分につきまして、誤解を招く記述であるので修正すべきとの御意見でございます。柴田先生から、評価書記載の順序の一部入替えの御提案をいただいております。松井先生からは、25(OH)D₃投与後の血清25(OH)D₃濃度と血清1,25(OH)₂D₃濃度についての記載を正確にすべきとの御意見をいただきました。25(OH)D₃の介入試験におけるそれぞれの血清中濃度を改めて確認したところ、松井先生御指摘のとおりですので、評価書案の記載を修正したいと思います。評価書案の修正内容と本ワーキンググループの回答、これも修正をしております。この修正案の回答でよろしいか御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○吉田座長 審議のやり方なのですけれども、評価書の記述を特に変更していない場合につきましては、基本的には回答だけでお答えをするといった方針になっております。そういった箇所につきましては、ここで深く議論する時間がございませんので、後でまとめて御意見をいただくという形で、評価書案に修正が入る部分についてはその都度議論して確認をしていただく形で進めたいと思います。

ただいまのコメント番号④につきましては、最終的には評価書案の12ページのところですね。ワーキンググループの回答として、御指摘の記載のうち、「血清25(OH)D₃又は1,25(OH)₂D₃濃度の上昇が認められた」を「血清25(OH)D₃の上昇が認められ、また、1,25(OH)₂D₃濃度の上昇が認められる場合もあった」という表現に変更したいということでございます。

松井先生、これでよろしいでしょうか。

○松井座長代理 適切に修正されておりますので、いいと思います。なお、前の会議のときにこれに気がつかなくて申し訳ありませんでした。「又は」ではないですね。

以上です。

○吉田座長 そのほか、ヒト知見を評価された先生方から御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次に移っていただきたいと思います。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

続きまして、12ページ、5行目でございます。コメント番号⑤、Ⅱ.2(3)イの記載を引用した記載に係る御意見なので、これは後ほど御説明をさせていただきます。

同じく12ページの6行目、コメント番号⑥、青色にハイライトされている部分、この部分の記述は不適當であり、削除されるべきとの御意見でございます。柴田先生から、本ワーキンググループの回答案でよいとの事前のコメントをいただいております。祖父江先生からは、回答の修正文案をいただいております。本ワーキンググループの回答の修正案をつくっておりますので、これの御確認をお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○吉田座長 ただいまの箇所につきましては、要は被験者が少ないことについて、意見が提出されてきたわけではありますが、最終的には柴田先生、祖父江先生の御意見を踏まえまして、13ページの括弧囲みの一番最後のところです。本ワーキンググループの回答（修正

案)に、ヒトを対象とする介入試験の主目的は、投与物質の有効性の検討であり、有効性について被験者数が設定され、投与物質の安全性については、事前情報で安全が確保される範囲の用量が設定される、これは倫理審査の段階で必須の情報でありますので、頻度の低い有害事象については、有効性を検討するための介入試験では検討できず、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えたという記述は適切だと考えますといった回答をつけるといった案でございますが、これでよろしいでしょうか。

祖父江先生、これでよろしいでしょうか。

○祖父江専門委員 これですら十分意図が反映されていると思います。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

ほかの先生方、何かコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次をお願いします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、14ページ、コメント番号⑦でございます。黄色くハイライトされている部分につきましての御意見でございまして、平均9歳の子供を対象にしたDocioら（1998）、小児を含む嚢胞性線維症の患者を対象としたBianchiら（2013）を提出しており、小児に25(OH)D₃を摂取させた知見は提出されていないとの記載は事実と反するとの御意見でございまして。朝倉先生、松井先生から、事前のコメントをいただいております。評価書記載を修正するとともに、脚注で説明を付してはどうかと考えております。本ワーキンググループの回答案と脚注の案の御確認をお願いしたいと思っております。

以上でございます。

○吉田座長 この件は、13ページに乳児、小児及び妊婦に25(OH)D₃を摂取させた知見が出されていないと、もともとの評価書案がそのように書いてあったのですが、追加資料としてそれが評価できる文献を出したのではないのかといった意見が出されてきたわけでございます。その文献が2つございまして、Docioらの文献とBianchiらの報告でございます。これなのですが、まずDocioらの報告につきましては、投与期間が7日間という非常に短い期間の試験であったことと、Bianchiらの報告は、小児を対象とした試験であると書いてあるのですが、実際には対象者が30歳までになっておりまして、18歳以上の方が10%以上入っているということですので、小児を対象としたというのは少し言い難い文献でございました。

したがって、評価書案の16ページのところの四角囲みのまじワーキンググループの回答は、御意見を踏まえ「乳児、小児及び妊婦に25(OH)D₃を摂取させた知見は提出されていない」というもとの記述を「乳児、小児及び妊婦については、評価に用いることができる知見は提出されていない」に修正するとともに、評価に用いることができるものは提出されていないと判断した理由を脚注として、その上の上のところですね。脚注案と示しているということを書かせていただくということでございます。一つはDocioらの報告が1用量7日間の報告である、Bianchiらの報告は、朝倉先生から御指摘のありましたように、嚢胞

性線維症の患者が対象であったこと、それから、松井先生からは被験者の10%以上を18歳以上の者が占めているということで、小児における評価には用いることができないという判断をした理由を脚注に書くということでございます。

こういった回答の案、それから、脚注をつけるということでございますが、朝倉先生、よろしいでしょうか。

○朝倉専門委員 朝倉です。

いいと思います。ないと言えないというのは確かだと思うので、あるけれども、評価には使えないという方向性でいいのではないかと思います。

○吉田座長 ありがとうございます。

松井先生、コメントはございますでしょうか。

○松井座長代理 この修正案で十分だと思います。

以上です。

○吉田座長 ほかの先生方から何かコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次へ移っていただきたいと思います。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料2-2、17ページにお進みをいただきまして、コメント番号⑧、これは見出しを「一日最大摂取量の推計等」にすべきとの御意見でございます。柴田先生から事前にコメントをいただいておりますので、柴田先生のコメントと本ワーキンググループの回答の御確認をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○吉田座長 17ページの4. という見出しがございまして、ここは「一日摂取量の推計等」と書いてあるのを、これに「最大」を入れたほうがいいのではないかといい意見でございました。柴田先生からは「最大」を入れてもいいのではないかといい御意見をいただいたのですが、先に柴田先生からコメントをいただければと思います。

○柴田専門参考人 柴田です。入れてもいいのではないかといい気持ちを書きました。

○吉田座長 確かに「最大」と入れてもいいのかなと思える部分もあるのですが、この推計のところ、これは報告されているものだけですけれども、各食品中のこの25(OH)D₃そのものの含有量に関するデータが幾つかございまして、これと国民健康・栄養調査の食品群別摂取量を用いて食品からの摂取量を推計しております。この国民健康・栄養調査の食品群別摂取量を用いる際におきましては、確かに年齢層につきましては一番値が高くなる、たしか高齢者の層を用いたと思うのですけれども、食品群別摂取量そのものは平均的な数字を利用してしておりますので、必ずしも「最大」という形には当たらないだろうということと、この食品安全委員会、いろいろなものの評価をされているわけですが、そのときに一日摂取量の推計というのはこれと同じような方法で推計されていらっしゃると思います。そのときに「最大」という言葉はつけておりませんので、そういった観点からは「最大」という言葉を入れる必要はないだろうと判断しておるわけでありまして、そういった判断による

しいでしょうかということです。

柴田先生、そういうことですが、よろしいでしょうか。

○柴田専門参考人 はい。座長、事務局のほうでそこまで考えていただいているのですから、そのとおりで結構です。

○吉田座長 梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 今、座長から説明があったとおりに思っていて、この「一日摂取量の推計」というのは安全性評価手順の決まった言葉だと思っていますので、ここに「最大」をつけるのはむしろ不適切かと私は思います。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

石見先生、お願いします。

○石見専門参考人 石見です。

今、座長がおっしゃったとおりでよろしいかと思えます。「一日摂取量の推計等」がよろしいと思えます。

以上です。

○吉田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、次へ進めてください。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

資料18ページでございます。コメント番号⑨、要約の「5. まとめ」の冒頭にエンドポイントに関する記述を含めるべきとの御意見でございました。柴田先生から、ワーキンググループの回答案でよいとの事前のコメントをいただいております。

続きまして、19ページ、コメント番号⑩でございます。妊婦の使用について、欧州の安全性評価機関の評価を考慮せず、結論づけているとの御意見でございます。柴田先生から、リスク管理措置の内容が異なっているのではという事前のコメントをいただいております。

差し支えなければ「評価対象品目の概要」のほうに進ませていただきたいと思います。21ページにお進みいただきたいと思います。ここからが品目の概要でございます。

さらに27ページまでお進みください。32行目、コメント番号⑪黄色ハイライト部分の記載が3か所ほどございます。これらの記述に関しまして、「経口摂取」と明記すべきとの御意見でございます。柴田先生から、事前のコメントをいただいております。本ワーキンググループの回答案の御確認をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○吉田座長 ただいま27ページですね。ここに幾つかのいろいろな試験の結果を引用させていただいているのですが、そのところに「経口摂取」という言葉を入れたほうがいいのではないかとコメントが提出されてまいりました。それに対しまして、本ワーキンググループの回答案としては、28ページのところにありますように、そもそもこの記載は

「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書の記載をそのまま引用した形でございますので、こちらのほうで、あえて「経口摂取」という記載を入れる必要はないと判断をしているということでございますので、特にそういった「経口摂取」というものは入れない形で回答したいと思いますが、柴田先生、それでよろしいでしょうか。

○柴田専門参考人 柴田です。

僕は単純に、食事というのは口から入れるもの全てですけれども、入れても悪いことはないなと思っただけです。座長を含め皆様方がなくてもいいというのであればいいと思います。

○吉田座長 どうもありがとうございます。

ほかの先生方、何かコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次、お願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局です。

29ページにお進みください。コメント番号⑫、これは表2の注の黄色ハイライト部分を削除すべきとの御意見でございます。柴田先生から、回答案でよいとの事前のコメントをいただいております。

続きまして、33ページ、コメント番号⑬、黄色くハイライトされている部分、これにつきましては、オーストラリアの補完薬用新規成分として記載された25(OH)D₃に係る記載でございますが、この部分については、処方箋を必要としない製品に関する規定である旨、記載すべきとの御意見でございます。「補完薬用新規成分として記載された25(OH)D₃」に脚注で説明を付すという対応でよろしいか、御確認をお願いしたいと思います。柴田先生からは、これでよいと思いますとの事前のコメントをいただいております。よろしくお願ひします。

○吉田座長 ただいまのものは33ページですね。黄色のハイライトで示されております部分につきましては、意見として、誤解を避けるために処方箋を必要としない製品に関する規定であるようなことを記載すべきだといった意見が提出されたわけでございます。それに対しまして、事務局で考えていただきました回答案が34ページの四角囲みのところです。

「補完薬用新規成分として記載された25(OH)D₃」について以下の説明をつけようということでもあります。そこに書いてありますように「指定等要請者は、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局専門委員会の判断について、25(OH)D₃は要処方箋であるが、医療的に処方されない限りは、健康維持目的のため1日10μg以下の用量においては処方箋なしでComplementary Medicineとして摂取させることは可能と判断した、と説明をしている」といった説明をつけようということでもあります。先生方、ほかに何か御意見はございますでしょうか。これでよろしいでしょうか。

それでは、次の部分に行っていただきたいと思ひます。

○川嶋課長補佐 事務局です。

同じく34ページの14行目、コメント番号⑭でございます。動物用医薬品・飼料添加物・

対象外物質評価書の重要な評価結果が削除されているので追記するべきとの御意見でございました。柴田先生から、事前のコメントをいただいております。本ワーキンググループの回答案の御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○吉田座長 これは34ページのところです。「我が国における評価」ということで、食品安全委員会の動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書の中でこの25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて述べておられるところがありまして、最終的に35ページにあるのですけれども、要は「その毒性についてはカルシフェロールより強いとは考えられない」と、その評価書にはそう書いてあるのではないかと。そこを意図的に削除しているのはいかなるものかといった意見が寄せられたわけでありまして。それに対しまして、35ページの枠囲みの下側のところで、回答案といたしましては、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)は、動物用医薬品・飼料添加物として使用された当該物質が家畜等に残留し、家畜等の摂取を通じて人が摂取した場合の食品健康影響評価を行ったものです。本ワーキンググループは、当該評価書からの引用は、栄養成分関連添加物としての25(OH)D₃の食品影響評価に必要と考える範囲で行ったもので、現在の記載で足りるものと考えていますといった回答をするということでありまして。これに対しまして、先生方からコメントがあればよろしくお願いたします。

柴田先生、コメントがあればお願いをいたします。

○柴田専門参考人 私はここに書いたように入れてもよいのではないかとおっしゃるのですが、前回の会議でこのことは座長に御一任ということになっておりますので、あえて大きく主張する気持ちはありません。そのときにはそう思いましたということです。

○吉田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方からこの部分についてコメント等があればお願いいたします。よろしいでしょうか。

特にこの回答のみで、意見がついてきた部分については追記をしないということによろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、次は「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に移るわけでありまして、石見先生が途中から御退席とお伺いしておりますので、先に「ヒトにおける知見」「一日摂取量の推計等」をさせていただきたいと思っております。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料2-2の99ページまでお進みいただきたいと思っております。コメント番号⑩(2つ目)でございます。これは25(OH)D₃に係る症例報告等に係る部分でございますが、1ページ戻って98ページの黄色のハイライト部分について、これは誤解を招く説明であり、よ

り正確な記述に修正するか、削除が適切との御意見でございます。原文を踏まえまして評価書記載の修正案を事務局でお示しをいたしました。柴田先生から、事務局案でよいとの事前のコメントをいただいております。朝倉先生からは、評価書案への追記の御提案をいただいております。朝倉先生の追記の案の要否の御検討と本ワーキンググループの回答案の確認をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○吉田座長 今の98ページの「a. 症例報告」のところでは、「スペインの」で始まる部分につきまして、最後のところに意見といたしまして、このHidroferolが副作用の直接の原因であるような書き方がしてあるので、より正確に記述するか削除したらという意見が寄せられたわけでありまして、それに対しまして、事務局といたしましては、100ページのところ、本ワーキンググループの回答案といたしまして、当該報告は、スペインにおける医薬品安全監視情報であり「adverse reactions」、原文はもちろんスペイン語でありますけれども、これに関する報告をまとめましたということで、98ページのところに戻っていただきますと、「副作用」という言葉、「症例報告」の後にあります括弧の部分の削ることと、そういう症例報告、要は、これは医薬品としてのHidroferolを投与した後に起こったいろいろな事象についての症例をまとめたものでございますので、「有害事象」という言葉を少し取りまして、使用後に27報、計159件の症例報告があった、主な事象はということで、そういった「有害」という言葉を除くといった修正案を当初考えたわけでありまして、それに対しまして、朝倉先生から100ページの四角囲みのところにありますような御意見がありましたので、朝倉先生、御意見をよろしくお願いたします。

○朝倉専門委員 朝倉です。ありがとうございます。

「adverse reactions」を「症例報告」などと翻訳するのがいいのかなというのが非常に疑問にありまして、「adverse reactions」はやはり「副反応」や「有害事象」ということなのだと思うのです。ですから、そこはそのままきちんと訳したほうが正しいのではないかと思いました。因果関係があるのかということとちゃんと記述してほしいというのが意見を提出された方の意図だと思うので、その因果関係がどう判断されているかということについて、経時的にこういうことが起こっていて、完全に因果関係が確実であると言われていたわけではないという旨の記述を追加するというのが一番やり方としていいのかなと思ったので、そのように御提案させていただきました。

以上です。

○吉田座長 ほかの先生方からは何かコメントはございますでしょうか。

頭金先生、お願いします。

○頭金専門参考人 原文で「adverse reactions」という言葉が使われているということであれば、「有害事象」という言葉が適切ではないかと思えます。もう少し踏み込んで申し上げますと、ただいま、因果関係の話が出ておりましたけれども、医薬品の副作用の考え方としては「有害反応」という言葉ですと、有害関係が一定程度認められるという場合で、因果関係が必ずしも明確でない場合は「有害事象」という言葉を用いる場合が一般的

と思います。従って、因果関係が必ずしも明確でない場合でも「有害事象」という表現であれば「adverse reactions」の訳としては適切と思います。

以上です。

○吉田座長 ほかの先生方から何かコメントはございますでしょうか。

石見先生、お願いします。

○石見専門参考人 石見です。

事象として高カルシウム血症と明記してありますので、頭金先生のおっしゃったように「有害事象」とするべきかと考えます。

以上です。

○吉田座長 事務局からお願いします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

御意見をありがとうございました。今、いただいた御意見を踏まえまして、さらに文言の修正を試みまして、また後ほど御確認をお願いしたいと思います。

以上でございます。

○吉田座長 それから、最後に追記の件ですね。要はこの場合Hidroferolですが、これが言葉も「有害事象」という言葉に換わるのだと思いますが、「有害事象の直接の要因であるとは明言されていない」といった旨の追記が必要かどうかということでもあります。一般的にはこういったものはいずれも一種の症例報告でございます。症例報告というのはそもそも医薬品を投与した後にこういったことが起こりましたということが述べられているものであって、それ自身、投与したものが原因であるということを明言できるものではないというのが一般的な理解かと思えます。ですから、一般的には症例報告であればそれだけでは直接の要因ではないということは、こういった分野に精通される方が見ればそういった意味であることは理解ができるのですが、それをもう一度いわゆる寄せられたコメントのように「副作用の直接の要因であるとは明言されていない」という追記が必要かどうかということでございます。いかがでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井座長代理 まず、評価書というのは一般の人が読んで分かる内容にしなければいけないと思います。なるべく一般の人に分かりやすい表現を使う、分からない場合は注釈を入れることが適切かと思えます。この文章を見ますと、本文では投薬中止後に回復したという事実を述べています。ここでこの「Hidroferolの副作用として報告されているが」を入れなかったら問題ないですね。事実だけを示しているわけですから。しかし「副作用として報告されているが」を入れると「明瞭になっていない」という表現を付け加えなければいけません。これは分かりにくいので、両方外したら全然問題ないとは思いますが。

以上です。

○吉田座長 ほかのコメントはございますでしょうか。

松井先生、両方外すというのは。

○松井座長代理 今、申し上げたのは「事務局より」のところですか。「以上は、症状が Hydroferol の投与後に出現し、投薬中止後に回復した」、ここまでで止めておく。「副作用として報告されているが」ということは述べなくていい。これを述べるから、その後、「直接の要因であるとは明言されていない」と付け加えることが必要になり、この最後の文章は何を言いたいのかよく分からなくなります。ですから「回復した」で終わるということです。よろしいでしょうか。事実だけを述べるということですか。

○吉田座長 脇先生、お願いします。

○脇委員 委員の脇でございます。熱心な御議論をありがとうございます。

医学的に症例報告というのは、先生方の御議論のとおり、因果関係がはっきりせずとも事象として起こったことはできるだけ挙げていくスタンスで皆さん報告されるべきものですので、この因果関係がどうこうということは明瞭にはできないものであるのが普通ではないかと思えます。ここで追記することになりますと、松井先生のおっしゃいましたように、この症例報告について事実を訳して述べただけではなく、こちらの委員会の判断も加わることになってきますので、文章がややこしくなりますし、ここでは事実だけ、「回復した」の現在の99ページ8行目の記述のまま置いておいていただくのがベストではないかと思えますが、いかがでしょうか。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

頭金先生、お願いします。

○頭金専門参考人 先ほどコメントで述べたのですけれども、「副作用」と断言してしまうと因果関係があるのかということが問題になります。一方、因果関係があるかどうかは明確でない場合は「有害事象」という言葉は使えると思えますので、私は先ほど松井先生がおっしゃったような形で、投与後にこういう現象が起こった、事象が起こったということではいいのではないかと思います。あえて「副作用」という言葉は使わなくてもよいのではないかと考えます。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

要は、妙なコメントを入れるとこちら側の判断が入っているような印象も与えますので、これはニュートラルな立場で事実だけをここに書いておく形で収めたいと思えますが、いかがでしょうか。

朝倉先生、よろしいでしょうか。

○朝倉専門委員 「Hydroferol の副作用として報告されているが」というコメントを入れたのは、このタイトルの「b. 症例報告」となっていて、（医薬品の副作用報告の総説）と書いてあるのですね。ここにも「副作用報告」という言葉が出てくるのであれば、これが副作用として報告されていることも事実なので、それに対応するものとして書いてあるのです。ですから、この章のタイトルを「症例報告」にするのか「副作用報告」にする

のかによって、後に付け加えるコメントも変わってくるのかなとは思っていました。

以上です。

○吉田座長 ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。ありがとうございます。

98ページの30行目、「a. 症例報告」、元は（医薬品の副作用報告の総説）と書いてございました。この（医薬品の副作用報告の総説）の部分は削除する、そのような修正をしたいと思っております。したがって、タイトルは「a. 症例報告（医薬品安全監視情報（2011））」、そのような形になります。

以上でございます。

○吉田座長 これは確認ですが、「有害事象」という言葉は使うのですね。「adverse reactions」とあるので、「副作用」という言葉がそもそも問題であって、「有害事象」と翻訳するのは、それはそのほうが正しいだろうといった御意見だったと思うのです。

○川嶋課長補佐 先ほどの御意見はそのような御意見と理解いたしました。

○吉田座長 この部分、今、少し錯綜しておりますので、きちんとした形の評価書案、回答の案をこちらで作りまして、私もチェックいたしますが、先生方にもメール等で見ていただく形でよろしいでしょうか。

それでは、また今後、御確認いただくという形で先へ進めたいと思います。どうもありがとうございました。

次に行っ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。

続きまして、101ページ、コメント番号⑭でございます。黄色くハイライトされている部分の「0.266mg」を「266μg」と表記を変更すべきとの御意見でございます。柴田先生から、引用した文章であれば修正してはいけないとのコメントをいただいております。

103ページに進んでいただきたいと思っております。意見・情報7の全体のコメントの2.、それから、コメント番号⑮も同旨でございます。25(OH)D₃に係るヒトにおける知見で「ビタミンDが充足していない者を対象としている」とあるが、血清25(OH)D₃濃度20ng/mLを欠乏・不足の基準値と考えれば、提出したデータにはビタミンDが充足している集団が含まれることになるとの御意見でございます。「ビタミンDが充足していない者」に脚注で説明をしてはどうかと事務局では考えております。柴田先生、朝倉先生、松井先生から、事前のコメントをいただいております。本ワーキンググループの回答案と脚注の案の御確認をよろしく願いいたします。

○吉田座長 これはビタミンDが充足している集団あるいは不足している集団があるのですが、それについての意見です。30ng/mLということで進めているのですが、20ng/mLが基準値になるのではないかとということで、ビタミンDが充足しないというのはどういうことなのか、どういう集団なのかということで説明しようということで、103ページの枠囲み

のところですね。本ワーキンググループの回答案ということで、摂取基準では20ng/mLは参照値にした上で、目安量等を考えられたわけでありませけれども、これは本ワーキンググループとしては充足していない、20ng/mLではまだ充足していないので30ng/mL未満の者を指すということの評価書に記載したといった回答をしたのですが、それについて幾つかコメントをいただいたわけでありませ。柴田先生から難しいですというコメントをいただいたのですが、柴田先生、この部分について御意見があればお願いをいたします。

○柴田専門参考人 難しいですということに尽きるのですけれども、ここは吉田座長に御一任したいという気持ちです。

○吉田座長 朝倉先生からは「ビタミンDが充足していない者」に明確な定義づけをするのはいいでしょうと。松井先生については、そこには回答案のままでよろしいといったコメントをいただいたのですが、この部分はこういった回答でよろしいでしょうか。

私はこの部分の説明をうまく言えなかったような気がするのですけれども、摂取基準が20ng/mLを一種の参照値としているといった状況で、本ワーキンググループは30ng/mL未満のところを不足しているというようにしているといったところについて意見が提出されたわけでありませが、現状のままでいいだろうということで御了解いただけただけのものということでよろしいでしょうか。

それでは、次へ行っていたきたいと思ひませ。

○川嶋課長補佐 事務局でござひませ。

同じく104ページの1行目の枠囲みでござひませ。コメント番号①の関係なのですけれども、資料2-2の102ページの16行目から19行目に緑色にハイライトされている部分でござひませ。この部分は「体内動態のまとめ」の項から引用した記載でござひませ。ただ、この102ページのところは「25(OH)D₃に係るヒトにおける知見のまとめ」の項でござひませので、ここで「体内動態のまとめ」の項を引用する必要があるかどうかの御検討をお願いした次第でござひませ。石見先生から、この部分で引用する必要はないとの事前のコメントをいただひませ。この部分、削除してよろしいかどうかの御検討をお願いいたします。

○吉田座長 102ページの緑色のハイライトの部分について、意見としてこの部分は削除したほうがいいといった意見が寄せられたのですが。

○川嶋課長補佐 事務局でござひませ。

意見が寄せられたというか、コメント番号①で、体内動態のまとめの記載である緑ハイライトの部分をヒトにおける知見のまとめでも引用していることに言及がされておひませ、改めてこの緑ハイライト部分をここに記載しておく必要があるかどうか御確認をいただひませたいと事務局で考えた次第でござひませ。よろしくおひませ。

○吉田座長 要するに、評価書案全体の流れとして、ここにこういう4行があることが適切かどうかということにつきまして、事務局で再度確認をされたのですが、これはなくてもいいのではないかとといったことで、この4行については削除をしようということで提案

をさせていただいたということです。これに対して石見先生からは引用する必要はないでしょうというコメントをいただいているのですが、ほかの先生方、これでよろしいでしょうか。

お願いします。

○石見専門参考人 石見です。

102ページの15行目においては、ヒトの試験の結果が述べられています。「1, 25(OH)₂D₃濃度の上昇が認められる場合もあった」という記載があつて、16行目から19行目までは代謝のところを引用しているわけですが、この記載には動物試験の結果も入っておりまして、記述についても「1, 25(OH)₂Dの濃度は変化しないかあるいは低下しており」ということで、上の記述と齟齬があるような記述にもなっておりますので、ここにあることで混乱を招くのではないかと考えて、これは削除してよろしいのではないかと考えました。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

今、石見先生からかなり明快なコメントをいただきましたけれども、この4行を削除ということでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

続けてですね。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、124ページまでお進みいただきたいと思います。ここは「一日摂取量の推計等」のところでございます。コメント番号②「2. 日光ばく露による体内での合成量」の項に關しまして、「ただし、耐容上限量の設定に關して日光ばく露による体内での合成量は加算されていない」との明記が必要との御意見でございます。柴田先生から、脚注に記載してはどうかとの事前のコメント、朝倉先生から追記の文案の御提案をいただいております。追記の要否の御検討と本ワーキンググループの回答案の御確認をお願いします。

○吉田座長 ただいまの124ページ、見出し「日光ばく露による体内での合成量」のところなのですが、耐容上限量の設定に關して日光ばく露による体内での合成量は加算されていない」ということを明記したほうが良いといった意見が寄せられたわけでありまして。柴田先生から、脚注に記載してはいかがでしょうかという御意見、あるいは朝倉先生からは、そういう追記をしても特に大きな問題はないという御意見をいただいております。具体的には125ページですね。事務局からは、この追記をするかどうかということについて御意見をいただきたいということでもあります。先生方、特に御意見はございませんでしょうか。

事務局といたしましては、ここは一日摂取量の推計に係る記載の部分ですので、日光ばく露の推計のところ耐容上限量の設定に關する記載は特に要らないのではないかと考えた回答をしようということなのですが、柴田先生、朝倉先生は入れても特に大きな問題はないといった御意見なので、要はどちらでもいいですよという御意見をいただ

けているかと思うのですが、そうであれば、柴田先生、特にどうしても入れるとかといった御意見でしょうか。

○柴田専門参考人 そんな強い意見ではなくて、読んでいる人が少しどうなっているのかなと思ったら脚注ぐらいのところに書いてあれば、そうかということが分かっていいのかなという程度の思いです。

○吉田座長 朝倉先生、いかがでしょうか。

○朝倉専門委員 私もそんなに強い意見というわけではないのですが、そもそも食事摂取基準は経口摂取するものへの基準だと思うのですが、それを分かっている人は別に何の問題もなくずっとここは読めると思うのですが、耐容上限量のところに日光に当たってばく露された分も含まれていて、経口摂取できる量はもっと少ないのだよということをこの人たちは心配されているのかなと思ったので、ただの摂取基準のつくり方の内容を書いているだけなので、追記しても問題はないかなぐらいです。意見を提出した方たちの提案されている文案が分かりにくいので、もし追加するのならばもうちょっとちゃんと書いたほうがいいのかと思って文案を御提案させていただいたところです。

以上です。

○吉田座長 ほかの先生方、何か御意見、コメントはございますでしょうか。

石見先生、お願いします。

○石見専門参考人 石見です。

朝倉先生がおっしゃったように、ここに解説を加えるほうがより親切で、一般の方にも分かりやすいと思いますので、私は入れたほうが良いと思いました。

以上です。

○吉田座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 事務局の回答で、2. のところは日光ばく露による合成量を記載しているので、そこに入れる必要はないという点は、私はそれに同意しているのですが、むしろ120ページの「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」のところにもし解説するならば入れたらどうかと思ったのです。

以上です。

○吉田座長 事務局、お願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。ありがとうございます。

今の梅村先生の御提案は、120ページの「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」の柱書きが2段落ございますが、こここのところに書くならば書いたらよろしいのではないかという御意見だということでもよろしかったでしょうか。

○梅村専門委員 そうです。

○川嶋課長補佐 ありがとうございます。理解いたしました。

○吉田座長 ほかの先生方からコメント等はございますでしょうか。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、文言を書いてみまして、また先生方に御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願ひいたします。

○吉田座長 では、ただいまの梅村先生の御意見に従いまして、石見先生も朝倉先生も柴田先生も入れたほうが親切であろうという御意見でしたので、入れる場所について梅村先生にコメントをいただきましたので、120ページのⅢのところ書き加える形で、文章につきましてはこちら側で考えさせていただきますので、また御確認いただきたいと思ひます。どうもありがとうございました。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

続きまして、127ページを御覧いただきたいと思ひます。コメント番号㉓、これはサプリメント等の摂取量が定められている用量よりも多くなるとする記述には根拠がない、参考資料が引用されているがどちらも不適切との御意見でございます。本ワーキンググループの回答案と、参照資料として概要書を追記することについて御確認をお願いしたいと思っております。柴田先生からは、回答案でよいと思ひますとの事前のコメントをいただいております。

以上でございます。よろしくお願ひいたします。

○吉田座長 これは割とコメントとして多かった部分かと思ひます。現状では126ページの11行目に「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」といった形になっておるわけです。この「300mgのサプリメント」というのをワーキンググループが勝手に1.5倍にしたのではないかとコメントが複数寄せられてきたわけでありましたが、この300mgというのはもともと指定等要請者が書いてこられました概要書の中に、市場に流通しているサプリメントが大体100mgから300mgのいわゆる錠剤ですね。そういったものが多いということが書いてありましたので、それに従いまして多いほうの300mgを採用したというのが、これは先生方も覚えていらっしゃるかと思ひます。そこがこの評価書案では何を引用したのかがはっきりしないということでありましたので、128ページのような回答案を作成していただきまして、指定等要請者が出してこられました概要書を引用した形になっているのだということが分かるような回答をするということでもあります。

具体的な回答の内容につきましては、128ページの枠囲みのところ、長いですので、お読み取りいただきたいということです。評価書案には参照文献といたしまして概要書ですね。これを参照文献として加えたいという形にしたいと思ひます。そういった形の対応でよろしいでしょうかということでございます。事前には柴田先生からこれでよろしいというコメントをいただいておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次へ移らせていただきます。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

次は128ページの1行目の枠囲みのところを御覧ください。コメント番号⑳、いわゆる健康食品に関する報告書の文献番号【s50】でございますが、これの脚注を削除するべきとの御意見でございます。柴田先生からは、本ワーキンググループの回答案でよいと思いませんとの事前のコメントをいただいております。

129ページにお進みください。1行目の枠囲み、コメント番号㉑、栄養機能食品等の摂取状況等に関する調査事業報告書の脚注は削除するべきとの御意見でございます。柴田先生から、この回答でよいと思いませんとの事前のコメントをいただいております。

130ページにお進みください。29行目、コメント番号㉒、黄色くハイライトされている部分につきまして、充足している人のベースライン値の評価基準が矛盾しており、再評価が必要との御意見でございます。柴田先生から、議論した結果は回答のとおりとの事前のコメントをいただいております。

131ページの1行目の枠囲み、コメント番号㉓、水色ハイライト部分につきまして、論理的ではないとの御意見でございます。柴田先生から、議論した結果は回答のとおりとの事前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。

○吉田座長 以上の部分は特に評価書を修正するというものでもなく、回答をつくらせていただいた内容ですので、後でこういった部分についてもまとめてコメントをいただく形にしたいと思いますので、次に「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」の中の「体内動態」のところに戻っていただきたいと思っております。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

66ページまでお戻りいただきたいと思っております。コメント番号㉔、これは3-epi-1 α , 25(OH) $_2$ Dの記載を修正すべきとの御意見をいただきました。柴田先生からは、事前のコメントをいただいております。松井先生からは、EFSA NDAパネル（2016）が引用しているKamara（2004）の記載を評価書に追記してもよいでしょうとの事前のコメントをいただいております。本ワーキンググループの回答を修正させていただいておりますが、回答（修正案）と脚注の案の確認をお願いしたいと思っております。

○吉田座長 65ページから66ページにかけまして代謝のこと、特にKamaraの報告をそこで引用させていただいているわけでありまして、それに対するコメントが出てまいりまして、要点になっておりますのは、最終的な回答案ですが、68ページの枠囲みの一番下のところですね。指摘された記載はEFSA NDAパネルからの引用そのものでございますので、修正はする必要はないだろうと考えております。ただし、Kamaraのところには、67ページの枠囲みの括弧の英文がありますが、その英文の中の3行目に「to some extent」という「ある程度は」という修飾語がついておるわけです。ところが、Kamaraの報告自体がEFSAの報告書を引用した形になっておりまして、大本のEFSAにはこういった修飾語がないので修正を要しないと判断しているということでありまして。

ただし、Kamaraのほうはそういったことを言っておりますので、評価書に少し内容を

記載するというところで、脚注としてその68ページの枠囲みの上の赤字の部分ですね。Kamaoらは、3-epi-1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ は、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖/分化誘導活性をヒト骨髄性白血病細胞（HL-60）に対してある程度示していることが確認されたと記載しているといったものを脚注として入れようといった事務局案でございます。ややこしいですけれども、回答としてはそこに示した回答ですから、本文は特に修正はしないのだけれども、Kamaoらの内容というものそのものを脚注に書こうということでもあります。

柴田先生、御意見はいかがでしょうか。

○柴田専門参考人 そのとおりでよろしいと思います。

○吉田座長 松井先生、事前に少しコメントをいただいていたので、何かございませうでしょうか。

○松井座長代理 このとおり、事務局の修正案でよろしいと思います。

以上です。

○吉田座長 私が間違っって説明しました。Kamaoの報告がもともとあった報告で、それをEFSAのほうで引用して「ある程度は」という部分をEFSAのほうは取ってしまったということです。大元のKamaoらのほうは「ある程度は」と言っていますので、その部分については脚注で触れるといった形にしたいということです。私が逆を申しまして、申し訳ございません。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、次、お願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

73ページにお進みください。意見・情報6でございます。「ビタミンDを大量に摂取すると」に関する具体的な数値の記載が必要との御意見でございます。これにつきまして、柴田先生からは、事務局案がいいですとの事前のコメントをいただいております。

74ページの1行目の枠囲み、コメント番号⑩、72ページの黄色ハイライト部分につきまして、誤解を招く記述である、書き直すべきとの御意見でございました。頭金先生、柴田先生から、本ワーキンググループの回答案でよい旨の事前のコメントをいただいております。

75ページ、1行目の枠囲み、コメント番号⑪、これは72ページの38行目から水色のハイライトをされている部分がございます。この部分につきまして、ノックアウトマウスでの報告は本評価への関係性が低く、25(OH)Dが毒性を発現する濃度を明記するか削除するべきとの御意見でございます。原文を踏まえまして、評価書記載を一部修正してはどうかと事務局のほうで考えております。頭金先生と柴田先生から、事前のコメントをいただきました。評価書案の修正内容と本ワーキンググループの回答案の確認をお願いしたいと思います。

○吉田座長 ただいまの箇所は、72ページの水色のハイライトのところ「ビタミンD投与後の重度の高カルシウム血症と体重減少が」という部分について、これはノックアウトマ

ウスでの報告であるので、今回の評価とあまり関係しないのではないかといった意見が寄せられたものであります。それに対しまして、事務局といたしましては、以下のように回答しようということで、75ページの枠囲みのところですね。御指摘の記載のうち、「25(OH)Dが毒性を媒介することが示唆される」を「毒性を媒介する可能性が示唆される」に修正をするということで、そのほかにつきましてはEFSAからの引用ですので修正する必要はないだろうといった判断をしております。これに対しまして、頭金先生からは、NOAEL等の算出に用いていないのでノックアウトマウスの報告でも評価書に記載することはいいのではないかというコメントをいただいておりますし、柴田先生からもEFSAからの引用そのものなのでこのままでよろしいのではないかというコメントをいただいておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

頭金先生、これでよろしいでしょうか。

○頭金専門参考人 この意見の趣旨が正確には取れなかったのですが、一般的に添加物のNOAELなどの算出を行うときには、ノックアウトマウスを用いたデータの場合は参考情報にする場合が多いのかと思いますが、今回はそれには該当しないと思ったので、現象としてノックアウトマウスのデータを記載することには特に問題はないと考えました。

以上です。

○吉田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方からは同意という札をいただいておりますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次へお願いします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

77ページにお進みいただきたいと思います。コメント番号⑱、毒性発現のメカニズムについての黄色くハイライトされている部分につきまして、ヒト知見の記述と矛盾する等の御意見でございます。頭金先生からは、ヒトでの知見とは別の視点で評価しているので矛盾はしていない旨、柴田先生からは、これでよいと思いますとの事前のコメントをいただいております。

81ページにお進みいただきたいと思います。コメント番号⑲、これも黄色くハイライトされている部分を削除するべきとの御意見でございます。頭金先生、柴田先生から、評価書記載のままでよい旨の事前のコメントをいただいております。

82ページにお進みください。コメント番号⑳、これも黄色くハイライトされている部分について、Kunzら（2016）を引用し、定常状態に達する期間に関する記述が必要との御意見でございます。頭金先生、柴田先生、松井先生から、事前のコメントをいただいております。松井先生のコメントの中にございます、文章の中に改行を入れたほうが分かりやすいという部分につきましては、事務局のほうで対応させていただいております。先生方のコメントを踏まえまして、本ワーキンググループの回答案を作成いたしましたので、御確認いただきたいと思います。この資料2-2への反映が間に合いませんでしたが、横田先生

からも御提示の回答案で結構ですとの事前のコメントをいただいております。

以上です。よろしくお願いいたします。

○吉田座長 この81ページの一番下の7行目から始まる文章につきまして、要は、定常状態に達する期間に関する記述が必要であるといった意見が寄せられたわけであり、各先生方から種々御意見をいただきまして、83ページに本ワーキンググループの回答案を作成させていただいております。枠囲みの一番下のところです。御指摘のKunzらについては、「体内動態」の「(1) 吸収」の項に記載されていますと。本ワーキンググループは「(7) 体内動態のまとめ」の項に重畳的に記載する必要はないと判断しましたといったコメントを返すということで、既に、要は「吸収」のところにはちゃんとそれを書いておりますので、まとめのところにそれをもう一度書く必要はないと判断しているといった回答をしようということでございます。そういった回答で各先生方からはいろいろそれに対してもお返事をいただいているのですが、先生方から何かコメント等はございますでしょうか。

頭金先生、何かコメントがあればお願いいたします。

○頭金専門参考人 定常状態に達しているということに記載するという意図がよく分からなかったのですけれども、飽和しているという意図を考えておられるのであったら、飽和と定常状態は別の事象だと考えます。事務局案で私は結構かと思っております。

以上です。

○吉田座長 ありがとうございます。

柴田先生、お願いします。

○柴田専門参考人 ここに書いたとおりです。

○吉田座長 松井先生。

○松井座長代理 確かにKunzらの半減期、これは投薬開始して定常状態に達した後、投薬を止めた場合の減衰から半減期を求めているのです。そうすると、定常状態になっているかは重要だと思うのですが、ここで示されています半減期はほとんどが標識物質を投与した試験から出した半減期で、投与による定常状態とは関係のない話なので、このままでよろしいと思います。

○吉田座長 横田先生、すみませんが、何かコメントがあればお願いします。

○横田専門委員 今、先生方がおっしゃったのと同じで、私も別にここで定常状態に達するような期間などを付け加える必要はないと思いましたが、なぜ入れなければいけないのかという意図もよく分かりませんでした。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

それでは、この事務局の回答案ということで進めたいと思います。どうもありがとうございました。

続きまして、食品健康影響評価について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料2-2の135ページまでお進めをいただきたいと思います。一番下、38行目から始まっておりますコメント番号㉔、これはそのすぐ上の黄色ハイライト部分につきまして、充足しているヒトの知見を提出しているので換算は可能との御意見でございます。柴田先生からは、議論した結果は回答のとおりとの事前のコメントをいただいております。

136ページ、17行目、コメント番号㉕、これはこのページの4行目からの黄色ハイライト部分につきまして、Rayeldeeは1日当たり30 μ g/人/日であり、ミスリードとの御意見でございました。これにつきましては、事前の御意見はいただいております。

137ページの18行目、全体のコメント4. でございます。乳児につきまして、病児への試験を提出し、また、ラット周産期及び授乳期投与試験を提出している、これらのデータから乳幼児への評価を行うべきとの御意見でございます。柴田先生から、評価書案は現在の文章でよいとの事前のコメントをいただき、北條先生から、動物試験についての事前のコメントをいただきました。本ワーキンググループの回答案をこれらの先生方のコメントを踏まえまして作成をいたしましたので、御確認をお願いしたいと思います。

○吉田座長 それでは、137ページの18行目の部分であります。全体のコメントということで、乳児について、病児の試験を提出していると。ラット周産期及び授乳期投与試験も提出している、乳幼児への評価を行うべきだという意見が寄せられたわけでありませぬ。これに対しまして、柴田先生からは、現状のとおりでいいでしょうと。北條先生からも御意見をいただいておりますので、北條先生からコメントをいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○北條専門委員 北條です。

このラットの周産期及び授乳期投与試験の中身を見てみますと、ちょうど離乳する段階の動物で、哺育の21日まで試験をやっているという試験でして、こちらについては乳児に対する影響は見ているのですけれども、離乳以降のデータがなかったということで、小児、幼児に対する影響については動物試験では見られていないと。毒性試験の中で離乳以降の小児、幼児に対する影響を見ているのが「二世世代生殖毒性試験」なのですけれども、こちらのデータについては提出されていないということで、動物試験からは小児、幼児に対する影響については見られていないというのが現状かと思ひまして、コメントをさせていただきました。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

事務局につくっていただいた回答案は、提出されてきた資料の中にある病児への試験を提出しているではないかということなのですが、その試験は先ほど前にも紹介しましたけれども、Bianchiらの報告で、嚢胞性線維症の患者が対象であることと、先ほど申しましたように、その集団の中に18以上の方が1割以上入っているということですので、小児に対する評価に用いることはできないだろうということ。それから、動物試験は、今、北條先生から御意見をいただきましたように、「二世世代生殖毒性試験」のデータが入っていない

いということですので、この試験から小児あるいは幼児に対する健康影響の評価はできないと考えましたといったコメントを返すといった提案でございます。こういった提案でよろしいでしょうか。

宇佐見先生、お願いします。

○宇佐見専門参考人 回答（案）について、「二世代生殖毒性試験」の内容を知らない人に誤解を招くような表現であると思います。138ページの下から4行目からですけれども、「妊娠期・哺育期に被験物質にばく露された雌親動物から得られた児動物について離乳以降も毒性影響を調べる『二世代生殖毒性試験』」という書き方をしますと、この「二世代生殖毒性試験」が出生前にばく露した動物について調べる試験のように解釈されてしまう可能性があると思います。問題なのは、幼若動物に直接投与した試験がないということなので、その辺を書き加えたほうが良いと思います。離乳動物についてはそもそもミルクだけで育っているなのでこの試験でいいと思うのですけれども、離乳以降、成体になるまでの間に直接投与している試験のデータがないということですね。

一般毒性の試験などを確認したところでは、90日間投与試験では6週齢から投与で、急性毒性試験では9週齢からで、6か月投与試験では投与開始時の週齢は不明です。離乳を4週齢とすると、4週齢から6週齢までについてはラットでもウサギでもデータがありません。発生毒性試験で発育途中の胎児に影響が出ていることも考えると、この週齢における幼若動物でのデータは重要であると思います。

以上です。

○吉田座長 今回のコメントの御趣旨としては、回答の中で使っている言葉の使い方を少し慎重にしないと、またそこに対してのクレームがついてくる可能性があるということで、そういった用語の使い方について、きちんとそれぞれの試験の意味、あるいはどういうことをそれでやっているのかというところをもう一度確認してほしいという御趣旨だと思います。最終的に提出されている資料からは小児に対する健康影響評価をすることは困難であるということ間違いがないわけです。ですから、この動物実験の結果から判断できない理由について、少しこちらのほうで文章を練り直させていただいて、それをもう一度確認していただくということよろしいでしょうか。

事務局。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

御意見をありがとうございました。ワーキンググループの回答の案の修正につきまして、先生方に御相談をさせていただきたいと思っておりますので、この後またよろしく願いいたします。

以上でございます。

○吉田座長 梅村先生、お願いします。

○梅村専門委員 今回の御意見を踏まえると、この「二世代生殖毒性試験」の後ろに「あるいは幼若動物を対象にした毒性試験のデータが見当たらない」という形にすればいいのか

など思ったのですが。

以上です。

○吉田座長 どうもありがとうございました。

ほか、先生方から何かコメントあるいは御意見はございますでしょうか。

個別のコメントのところについては、一とおり全部終わらせていただきました。ただ、少し急いでやったきらいがございますので、議論していない部分があるかと思えます。ですので、資料2-1あるいは資料2-2の中で、ここはこうしたほうがいいのではないかという部分があればここでコメント、御意見をいただきたいと思えますが、いかがでしょうか。

脇先生。

○脇委員 委員の脇でございます。ありがとうございます。

今の御提案と違うことですが、66ページの既に御議論いただいたところなのですけれども、もう一度意見を言わせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。EFSAが書いていることが元文献にある「to some extent」という1ワードがないがために脚注をつけるということになったかと思うのですが、これは何のためについている脚注かというのが、本文の文章とほぼ一緒なので、後で読むとよく分からないものになってしまうのではないかと思うのです。66ページの2行目から書いてあるエピ化したものについての活性の実験データを記載してある、それもほぼ一緒の文章が脚注につくということなのですけれども、コメントとして懸念されているのは、エピ化しても少し活性があった、これが悪い影響ではないか、毒性ではないかということなのですが、私から見ると、白血病細胞が抗増殖/分化誘導という、どちらかという好ましい影響ではないかと思えます。

そういうことで、ここも省くということはいかがかということをご提案させていただきたいのですが、2行目の「3-epi-1 α , 25」から始まる一文をEFSAから引用しないということは可能でしょうか。いかがでしょうか。

以上です。

○吉田座長 確かに脇先生が言われたように、66ページの脚注は後から見たら何でこんな脚注がついているのだと。要するに「ある程度」という言葉がそこに入っているだけで、そこに後から見るときに何でそんなものをわざわざと、言われてみればそのとおりだという気はしたのですけれども、各専門委員の先生方、66ページの脚注の部分についてどうするか。こんな脚注を入れるぐらいだったらというのが脇先生の御意見だと思うのですが、先生方のほうで何かコメント、お考えがあれば、いかがでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井座長代理 代謝されるのところまでで止めると、それはどうなるのかという話になると思うのです。その前の65ページの例えば36行から37行ですけれども、ラクトンができる。これらも排泄される、外にどんどん排泄される形態であるということが分かるのです。ところが、エピマー化されたものについては、エピマー化されたところで代謝の記述が止まっているのです。これがどんな意味があるのか分からない。そうすると、この活性が

どうしても気になる。この初めの書きぶりですと、これはまるでフルに活性型ビタミンDのように作用するという誤解を受けるというのが質問者の趣旨だと思うのです。ですから、何らかの形でとにかくその活性については記入しておいたほうが良いと思います。ただ、記入法につきまして、先ほど御提案がありましたが、確かに同じ文言の繰り返しになってしまうので、脚注の書きぶりをもうちょっと簡略化して書いたらそれでいいのではないのでしょうか。

以上です。

○吉田座長 事務局、お願いします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。ありがとうございます。

今、資料2-2の68ページの上のほうに赤字で脚注の案を示しております。ここに松井先生に御意見を踏まえましてもう少し簡略化するか、あるいは「ある程度」のところ（to some extent）と括弧書きで入れてしまうか、何らかの工夫をしてみようと思います。また後ほど御確認をお願いいたしますので、よろしくをお願いいたします。

以上でございます。

○吉田座長 以上のように少し事務局で考えていただくということでもよろしいでしょうか。

ほかの箇所でも少しここは議論がしきれていないのではないかなと思うようなところがあれば御意見、コメントをいただきたいのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、本日の御議論を踏まえまして、幾つか書きぶりを変えたりする箇所があったかと思しますので、それにつきましては、事務局と座長の私でそういった文章を考えさせていただきます。また先生方にも確認をいただくという形にしたいと思っております。

最終的に意見・情報の募集結果と評価書の案につきましては、食品安全委員会の委員長に報告するようにいたします。

申しましたように、取りまとめにつきましては、あるいは全体を見直しまして細かな文言の整理等が新たに発生する可能性がございますので、それにつきましては、私、座長に御一任いただきたいと思っております。あるいは確認していただくことがございますので、その折にでも結構でございますので、お気づきの点があれば事務局に御連絡いただくということをお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、議事（3）に移りますが、全般を通じて結構ですけれども、何かございましたらお願いをいたします。

特に御意見等がないようでしたら、本日の栄養成分関連添加物ワーキンググループを終了させていただきます。

事務局から、次回の予定等について何かあればお願いをいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

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。

以上でございます。

○吉田座長 それでは、以上をもちまして、第19回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会させていただきます。どうもありがとうございました。