

(案)

## 添加物評価書

# 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

事務局より：

第15回WGでは、

I. 対象品目の概要 の修正か所

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態 の修正か所

3. 毒性 の修正か所

III. 一日摂取量の推計等

についてのご審議を予定しています。

2021年6月

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

## 目次

|                                                    | 頁  |
|----------------------------------------------------|----|
| ＜審議の経緯＞ .....                                      | 3  |
| ＜食品安全委員会委員名簿＞ .....                                | 3  |
| ＜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専門委員名簿＞ .....            | 3  |
| 要 約 .....                                          | 5  |
| I. 評価対象品目の概要 .....                                 | 6  |
| 1. 用途 .....                                        | 6  |
| 2. 名称 .....                                        | 6  |
| 3. 分子式、分子量 .....                                   | 6  |
| 4. 性状等 .....                                       | 6  |
| 5. 安定性 .....                                       | 7  |
| (1) 化合物の安定性 .....                                  | 7  |
| (2) 食品中での安定性 .....                                 | 7  |
| 6. 起源又は発見の経緯 .....                                 | 7  |
| 7. 製造方法等 .....                                     | 8  |
| 8. 我が国及び諸外国における使用状況 .....                          | 8  |
| (1) 添加物としての我が国における使用状況 .....                       | 8  |
| (2) 添加物としての諸外国における使用状況 .....                       | 9  |
| (3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D <sub>3</sub> の使用状況 ..... | 10 |
| (4) 飼料添加物としての 25(OH)D <sub>3</sub> の使用状況 .....     | 13 |
| 9. 我が国及び国際機関等における評価 .....                          | 13 |
| (1) 我が国における評価 .....                                | 13 |
| (2) 国際機関等における評価 .....                              | 15 |
| (3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D <sub>3</sub> の評価 .....   | 18 |
| (4) 飼料添加物としての 25(OH)D <sub>3</sub> の評価 .....       | 19 |
| 10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要 .....                       | 21 |
| II. 安全性に係る知見の概要 .....                              | 23 |
| 1. 体内動態 .....                                      | 23 |
| (1) 吸収 .....                                       | 27 |
| (2) 分布 .....                                       | 49 |
| (3) 代謝 .....                                       | 56 |
| (4) 排泄 .....                                       | 71 |
| (5) 生理作用 .....                                     | 76 |
| (6) 医薬品との相互作用 .....                                | 83 |
| (7) その他 .....                                      | 84 |
| (8) 体内動態のまとめ .....                                 | 85 |

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| 2. ヒトにおける知見.....                                  | 88  |
| (1) 25(OH)D <sub>3</sub> .....                    | 88  |
| (2) ビタミン D <sub>3</sub> .....                     | 88  |
| (3) ヒトにおける知見のまとめ .....                            | 88  |
| 3. 毒性 .....                                       | 89  |
| (1) 遺伝毒性 .....                                    | 89  |
| (2) 急性毒性 .....                                    | 89  |
| (3) 反復投与毒性 .....                                  | 90  |
| (4) 発がん性 .....                                    | 94  |
| (5) 生殖発生毒性 .....                                  | 96  |
| (6) アレルゲン性 .....                                  | 100 |
| (7) 毒性のまとめ .....                                  | 100 |
| III. 一日摂取量の推計等 .....                              | 102 |
| 1. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D <sub>3</sub> の摂取量 ..... | 103 |
| (1) 通常の食品形態の食品からの摂取量 .....                        | 103 |
| (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 .....              | 104 |
| 2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量 .....                    | 105 |
| (1) 25(OH)D <sub>3</sub> .....                    | 105 |
| (2) ビタミン D .....                                  | 107 |
| 3. 日光ばく露による体内での合成量 .....                          | 108 |
| 4. 一日摂取量の推計等のまとめ .....                            | 109 |
| IV. 食品健康影響評価 .....                                | 111 |
| <別紙：略称> .....                                     | 112 |
| <別紙2：ビタミン D の耐容上限量>は、本文中（I. 9.）に移動しました。 .....     | 113 |
| <参照> .....                                        | 114 |

|    |                                                |                                          |
|----|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1  | <b>&lt;審議の経緯&gt;</b>                           |                                          |
| 2  | 2019 年 1 月 10 日                                | 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価につ              |
| 3  |                                                | いて要請（厚生労働省発生食 0108 第 1 号）、関係書類の接受        |
| 4  | 2019 年 1 月 15 日                                | 第 726 回食品安全委員会（要請事項説明）                   |
| 5  | 2019 年 2 月 15 日                                | 関係書類（訂正）の接受                              |
| 6  | 2019 年 2 月 28 日                                | 第 10 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ                 |
| 7  | 2019 年 3 月 18 日                                | 補足資料の提出依頼                                |
| 8  | 2019 年 5 月 28 日                                | 補足資料の接受                                  |
| 9  | 2019 年 5 月 30 日                                | 第 11 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ                 |
| 10 | 2019 年 6 月 10 日                                | 第 12 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ                 |
| 11 | 2019 年 6 月 28 日                                | 補足資料の提出依頼                                |
| 12 | 2020 年 3 月 11 日                                | 補足資料の接受                                  |
| 13 | 2020 年 7 月 2 日                                 | 補足資料の接受                                  |
| 14 | 2020 年 8 月 19 日                                | 第 13 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ                 |
| 15 | 2020 年 9 月 2 日                                 | 補足資料の提出依頼                                |
| 16 | 2021 年 4 月 1 日                                 | 補足資料の接受                                  |
| 17 | 2021 年 4 月 26 日                                | 第 14 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ                 |
| 18 | <a href="#">2021 年 5 月 17 日</a>                | <a href="#">補足資料の提出依頼</a>                |
| 19 | <a href="#">2021 年 6 月 9 日</a>                 | <a href="#">第 15 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ</a> |
| 20 |                                                |                                          |
| 21 | <b>&lt;食品安全委員会委員名簿&gt;</b>                     |                                          |
|    | (2018 年 7 月 1 日から)                             |                                          |
|    | 佐藤 洋 （委員長）                                     |                                          |
|    | 山本 茂貴（委員長代理）                                   |                                          |
|    | 川西 徹                                           |                                          |
|    | 吉田 緑                                           |                                          |
|    | 香西 みどり                                         |                                          |
|    | 堀口 逸子                                          |                                          |
|    | 吉田 充                                           |                                          |
| 22 |                                                |                                          |
| 23 | <b>&lt;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専門委員名簿&gt;</b> |                                          |
|    | (2017 年 10 月 1 日から)                            |                                          |
|    | 石見 佳子                                          |                                          |
|    | 伊吹 裕子                                          |                                          |
|    | 上西 一弘                                          |                                          |
|    | 宇佐見 誠                                          |                                          |
|    | 梅村 隆志                                          |                                          |

合田 幸広  
柴田 克己  
祖父江 友孝  
高須 伸二  
瀧本 秀美  
頭金 正博  
松井 徹  
横田 惠理子  
吉田 宗弘

1

2 <専門参考人>

3 林 道夫（新開発食品専門調査会専門委員）

4 北條 仁（添加物専門調査会専門委員）

5 脇 昌子（新開発食品専門調査会専門委員）

6

7

## 要 約

栄養強化剤として使用される添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」  
(CAS 登録番号：63283-36-3 (25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物とし  
て)) について、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」(2017年  
7月食品安全委員会決定) に基づき、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を  
実施した。

評価に用いた試験成績は、25-ヒドロキシコレカルシフェロール及びビタミン D<sub>3</sub>  
を被験物質とした体内動態、ヒトにおける知見、遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発  
生毒性等に関するものである。

事務局より：

追って、食品健康影響評価の記載内容を転載します。

## I. 評価対象品目の概要

事務局より：

以下は、第 11 回 WG 時の記載内容に、第 11 回 WG での議論等を踏まえ、加筆、修正したものです。

林専門参考人：

特にコメントはありません。

[第 11 回 WG 時の記載]

合田専門委員：

特に意見はありません。

### 1. 用途

栄養強化剤（参照1）【概要書】

### 2. 名称

和名：25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物（参照 1、2）【概要書、9】

英名：25-hydroxycholecalciferol monohydrate（参照3）【19】

calcifediol monohydrate（参照4）【38】

IUPAC名：(1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7*a*-methyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethyldene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol hydrate（参照4）【38】

CAS 登録番号：63283-36-3（25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物として）（参照 3、5）【19、15】

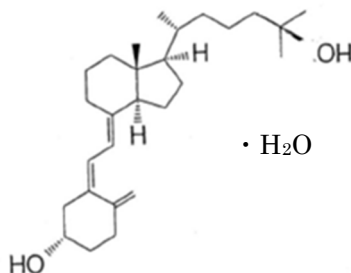
### 3. 分子式、分子量

25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O（参照 3）【19】

分子量：418.66（参照 4）【38】

構造式：



（参照 3、5）【19、15】

### 4. 性状等

今般、厚生労働省に 25-ヒドロキシコレカルシフェロール（以下「25(OH)D<sub>3</sub>」という。）の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）によれば、成分規格案では、含量として、「94.0-%以上」、性状として、「本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においが無い。」とされている。（参照 1）【概要書】

## 5. 安定性

### （1）化合物の安定性

25(OH)D<sub>3</sub> を窒素置換した遮光密封容器内で、 $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ の条件で 48 か月間保管する試験（ $n=3$ ）において、保管 48 か月後の 25(OH)D<sub>3</sub> の含有量は、製造直後の含有量と比べ、98.4～100.9%と安定であった。また、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ の条件で 12 か月間保管する試験（ $n=1$ ）において保管 12 か月後の 25(OH)D<sub>3</sub> の含有量は、製造直後の含有量と比べ、100.2%と安定であった。（参照6）【41】

成分規格案では、保存基準として、「遮光した密封容器に入れ、空気を不活化ガスで置換し、冷所に保存すること」とされている。（参照 1）【概要書】

### （2）食品中での安定性

25(OH)D<sub>3</sub> を市販ヨーグルトへ添加・混合し、 $5^{\circ}\text{C}$ の条件で 10 日間（賞味期限+7 日間）冷蔵保管する試験において、10 日後の 25(OH)D<sub>3</sub> の残存率は、平均 98.9-%であった。（参照7）【42】

## 6. 起源又は発見の経緯

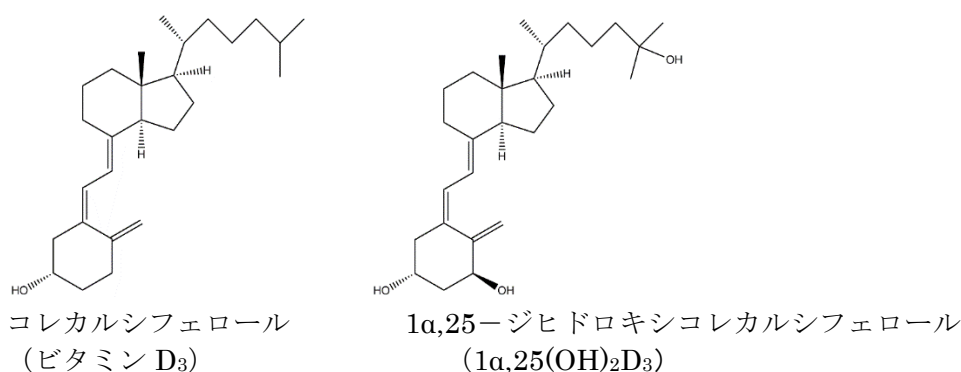
ビタミン D には側鎖構造の違いによりビタミン D<sub>2</sub>～D<sub>7</sub>が存在するが、生物効力が高くかつ自然界に広く分布するのはビタミン D<sub>2</sub>（エルゴカルシフェロール）及びビタミン D<sub>3</sub>（コレカルシフェロール）の 2 種類とされている<sup>1</sup>。ビタミン D<sub>3</sub>（図 1）は、1936 年に単離、同定された。また、1968 年にビタミン D<sub>3</sub> の代謝産物として、25(OH)D<sub>3</sub> が単離、同定された。さらに 1971 年に、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（以下「1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>」という。）が単離、同定された<sup>2</sup>。（参照8、9）【1、10】

指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、1970 年代に米国で医薬品として開発され、その後諸外国で医薬品及び飼料添加物として利用されている。（参照 1）【概要書】

<sup>1</sup> 本評価書案において、以降、「ビタミン D」は「ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub>」を指す。

<sup>2</sup> 我が国において、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は、ビタミン D 代謝異常に伴う諸症状の改善薬として 1985 年に医薬品として承認されている。

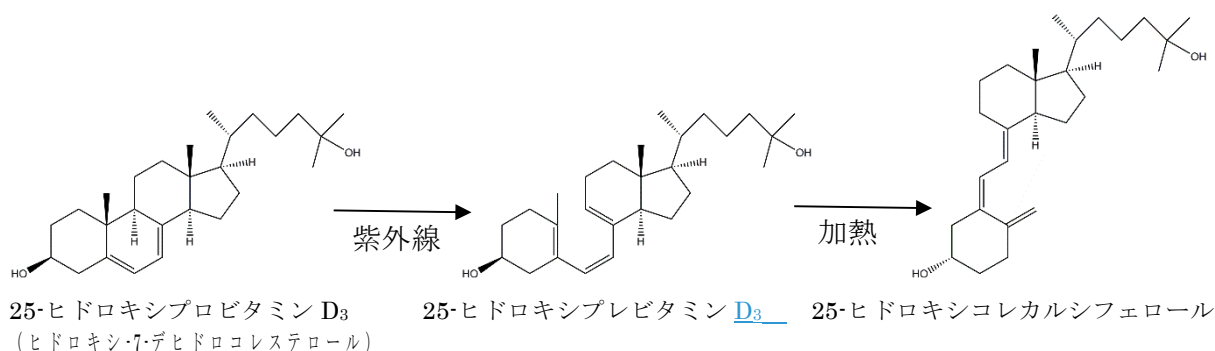
# 図 1 ビタミン D<sub>3</sub> 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の構造式



## 7. 製造方法等

指定等要請者によれば、25-ヒドロキシプロビタミン D<sub>3</sub> (ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール) に紫外線を照射し、生成する 25-ヒドロキシプレビタミン D<sub>3</sub> に加熱処理を行って 25(OH)D<sub>3</sub> を生成させ、水を加え水和物とした後、結晶を精製し、製造するとされている (図 2)。(参照10)【39】

## 図 2 25(OH)D<sub>3</sub> の製造方法



## 8. 我が国及び諸外国における使用状況

### (1) 添加物としての我が国における使用状況

#### ① 25(OH)D<sub>3</sub>

我が国において、25(OH)D<sub>3</sub> は食品添加物として使用が認められていない。

#### ② ビタミン D

ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> は食品添加物として指定されているが、使用基準は設定されていない。(参照11)【4】

なお、食事による栄養摂取量の基準 (平成 27 年厚生労働省告示第 199 号) において、ビタミン D の食事摂取基準 (目安量、耐容上限量) が規定されている。また、食品表示基準 (平成 27 年内閣府令第 10 号) において、栄養機能食品の表示、1 日当たりの摂取目安量に含まれる栄養成分量等が規定されている。

1 (2) 添加物としての諸外国における使用状況

2 ① コーデックス委員会

3 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

4 25(OH)D<sub>3</sub> は、食品添加物に関するコーデックス一般規格—(General  
5 Standard for Food Additives (GSFA<sup>3</sup>))—に収載されていない。(参照12)  
6 【12】

7  
8 b. ビタミンD

9 GSFA において、栄養素は食品添加物の定義に該当せず、対象とされてい  
10 ない。(参照 12、13) 【12、13】

11  
12 ② 米国における使用状況

13 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

14 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は食品添加物としての使用は認められ  
15 ていないとされている。(参照 1、14) 【概要書、17】

16  
17 b. ビタミンD

18 ビタミン D は、連邦規則集に、一般に安全とみなされる—(Generally  
19 Recognized as Safe (GRAS))—物質として収載されており、シリアル、麺類、  
20 乳及び乳製品等への添加が認められている。また、栄養補助剤として、ビタ  
21 ミン D<sub>2</sub> を豆乳飲料及び植物を原料とする乳製品代替品等に、並びにビタミ  
22 ン D<sub>3</sub> をカルシウム強化果実ジュース、食事代替バー及びチーズ等に添加す  
23 ることが認められている。(参照 14、15) 【17、20】

24  
25 ③ 欧州連合 (EU) における使用状況

26 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

27 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、食品及び栄養成分として使用が認  
28 められていないとされている。(参照 1) 【概要書】

29  
30 b. ビタミンD

31 欧州委員会規則では、ビタミン等の栄養素は添加物として定義されていな  
32 い。(参照16) 【16】

33  
34 ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

35 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

36 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、食品添加物として使用が認められ

---

<sup>3</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

ていないとされている。(参照 1、17、18)【概要書、22、23】

## b. ビタミン D

食品に添加可能なビタミンとして、ビタミン D については、ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> が規定され、シリアル、乳製品及びマーガリン等への最大使用量が設定されている。(参照 18、19)【23、25】

### (3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D<sub>3</sub> の使用状況

我が国において、25(OH)D<sub>3</sub> を有効成分とする医薬品は承認されていない。

一方、米国において、25(OH)D<sub>3</sub> は米国薬局方に収載されており、2016 年に 25(OH)D<sub>3</sub> 徐放カプセル（販売名：RAYALDEE）が慢性腎臓病患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療薬として承認されている<sup>4</sup>。当該医薬品の審査報告書（FDA CDER（2016））によれば、25(OH)D<sub>3</sub> 速放製剤（販売名：Calderol）が慢性腎臓病患者における代謝性骨疾患又は低カルシウム血症の治療のために 1980 年に承認されていたが、安全性又は有効性の理由ではなく、商業上の理由により 2001 年に市場から撤退したとされている。(参照 3、20、21)【19、追 1-a-③、追 1-a-④】

RAYALDEE は 2018 年にカナダにおいて承認されている。(参照 22)【追 1-b】

また、欧州において、25(OH)D<sub>3</sub> は、欧州薬局方に収載されている。(参照 5)【15】

スペイン、イタリア、ポルトガル及びポーランドではソフトカプセル<sup>5</sup>として、スペインで又は経口液剤<sup>6</sup>（販売名：Hydroferol）としてビタミン D 欠乏症の治療のため、また、ベルギー、ドイツ、ポルトガル、フランス、イタリア、ギリシャ、チュニジア、モロッコ、ルクセンブルク及びポーランドでは経口液剤としてに承認されている。(参照 5、23、24、25)【15、追 1-c、追 1-e、追

<sup>4</sup> 血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度低下 (30 ng/mL (75 nmol/L) 未満) を伴う慢性腎臓病ステージ 3~4 の成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対して使用される。通常、25(OH)D<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O として 1 日 1 回就寝時に 30 µg を経口投与し、投与開始後 3 か月後に血清中のカルシウム、リン、25(OH)D<sub>3</sub> 及び PTH の濃度を測定し、血清 PTH 濃度が治療目標を超えている場合は 1 日 1 回就寝時に 60 µg 経口投与する。

<sup>5</sup> ビタミン D 欠乏症の治療のために、骨粗鬆症治療の補助剤、吸収不良症候群、腎性骨ジストロフィー、コルチコステロイド薬治療によって誘発された骨障害の状況のように高用量投与が必要とされる場合に使用される。対象疾患及び患者状態に応じて、血清カルシウム濃度が 9~10 mg/dL となる用量を投与する。推奨用量は月に 1 回 1 カプセル (266 µg) であるが、ビタミン D 欠乏症の危険性が高い集団には週に 1 回又は 2 週に 1 回、1 カプセル (266 µg) 経口投与することがある。

<sup>6</sup> 成人におけるビタミン D 欠乏症、肝疾患に続発する骨軟化症、経口コルチコステロイド又は抗痙攣薬による治療によって誘発される骨障害並びに腎不全における腎性骨ジストロフィー又は低カルシウム血症、また、小児におけるビタミン D 欠乏症、ビタミン D 欠乏性くる病又は抵抗性くる病に対して使用される。対象疾患及び患者状態に応じて、血清カルシウム濃度が 9~10 mg/dL となる用量を投与する。成人における推奨用量は、ビタミン D 欠乏症に対し 1~3 滴 (4~12 µg) / 日、その他の疾患に対し、5~25 滴 (20~100 µg) / 日。小児における推奨用量は、ビタミン D 欠乏症に対し、1 滴 (4 µg) / 日、ビタミン D 欠乏性くる病に対し、1~2 滴 (4~8 µg) / 日、抵抗性くる病に対し、病状に応じて 65 滴 (260 µg) / 日又はそれ以上の用量まで増量。

### 3 9-①】

これらの医薬品の概要については、表 1 のとおり。

表 1：医薬品の概要

| 製品名<br>(剤型)                                                      | 承認国                                                        | 効能・効果 (抄) <sup>注1)</sup>                                                                                                                 | 用法・用量<br>(抄) <sup>注1)</sup>             | 備考 <sup>注1)</sup>                                                    |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <u>RAYALDEE</u><br>(カプセル)                                        | <u>米国</u><br><u>カナダ</u>                                    | 成人：<br>ステージ 3 又は 4 の慢性腎疾患で血清 25(OH)D <sub>3</sub> が 30 ng/mL 未満の二次性副甲状腺機能亢進症                                                             | 1 日 1 回就寝時に 30 µg を経口投与                 | ・妊娠中の使用は、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限る。<br>・授乳中の女性に投与する場合は注意が必要である。 |
| <u>Hidroferol</u><br><u>0.266 mg</u> <sup>注2)</sup><br>(ソフトカプセル) | <u>スペイン</u><br><u>イタリア</u><br><u>ポルトガル</u><br><u>ポーランド</u> | 成人：<br>以下のような、高用量の初回投与が必要とされる場合又は間隔をあけて投与が好ましい場合のビタミン D 欠乏症の治療<br>・骨粗鬆症治療の補助剤<br>・吸収不良症候群患者<br>・腎性骨ジストロフィー<br>・コルチコステロイド薬治療によって誘発された骨の障害 | 月に 1 回 1 カプセル (266 µg)                  | 妊娠中又は授乳中には使用しないこと。                                                   |
| <u>Hidroferol 0.1 mg/mL</u><br>(経口服液)                            | <u>スペイン</u>                                                | 成人：<br>・ビタミン D 欠乏症<br>・肝疾患に続発する骨軟化症<br>・経口コルチコステロイド又は抗痙攣薬による治療によって誘発される骨疾患<br>・腎不全における腎性骨ジストロフィー又は低カルシウム血症<br>小児：                        | 成人：<br>ビタミン D 欠乏症：4 ~12 µg/日<br><br>小児： | ・潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化しない限り、妊娠中は使用を避けるべきである。<br>・授乳中は経口投与を避ける      |

|                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ビタミン D 欠乏症</u></li> <li>・ <u>欠乏性くる病、抵抗性くる病</u></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <u>ビタミン D</u><br><u>欠乏症：4</u><br><u>μg/日</u>                                                                                                                                                              | <u>べきである。</u>                                                                                                                               |
| <u>Dédrogyl 0.15</u><br><u>mg/mL</u><br><u>(経口液剤)</u> | <u>ベルギー</u><br><u>ドイツ</u><br><u>ポルトガル</u><br><u>フランス</u><br><u>イタリア</u><br><u>ギリシャ</u><br><u>チュニジア</u><br><u>モロッコ</u><br><u>ルクセンブルク</u><br><u>ポーランド</u> | <u>成人：</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>吸収不足又は吸収不良による骨軟化症</u></li> <li>・ <u>抗けいれん薬による骨軟化症</u></li> <li>・ <u>腎性骨異常栄養症及び長期の血液透析</u></li> <li>・ <u>肝疾患による低カルシウム血症</u></li> <li>・ <u>特発性又は術後の副甲状腺機能低下症</u></li> </ul> <u>小児：</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>新生児・未熟児の低カルシウム血症</u></li> <li>・ <u>低カルシウム血症を伴うくる病</u></li> <li>・ <u>ビタミン耐性くる病</u></li> <li>・ <u>腎性骨ジストロフィー及び長期の血液透析</u></li> <li>・ <u>コルチコイド療法による低カルシウム血症、特発性副甲状腺機能低下症、抗けいれん薬による低カルシウム血症</u></li> </ul> | <u>成人：注3)</u><br><u>初回に 50～</u><br><u>125 μg/日投</u><br><u>与し、検査</u><br><u>結果に応じ</u><br><u>増量。</u><br><br><u>小児：注3)</u><br><u>低カルシウ</u><br><u>ム血症を伴</u><br><u>う欠乏性く</u><br><u>る病：20～</u><br><u>50 μg/日</u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>妊娠中は、高</u><br/><u>用量を処方し</u><br/><u>ない。</u></li> <li>・ <u>授乳中は服用</u><br/><u>しない。</u></li> </ul> |

注1) いずれかの承認国の添付文書等から妊娠中及び授乳中に係る記載を抜粋した。

注2) 承認国により、製品名が異なる。

注3) ドイツの添付文書に基づき、1 滴に 25(OH)D<sub>3</sub> として 5 μg 含有するとして換算した。

事務局より：

提出された補足資料【補足資料（1）-2、補足資料（3）】に基づき、表 1 を作成しました。ご確認をお願いします。

さらに、オーストラリアでは、25(OH)D<sub>3</sub> は、2019 年に補完薬 (Complementary Medicines) 用新規成分として収載された。(参照26、27) 【補足資料（1）-2、補足資料（3）】

事務局より：

オーストラリアの状況については、補完薬用新規成分として収載された旨を記載しておりますが、製品としての発売開始の情報があれば追記予定です。

#### (4) 飼料添加物としての 25(OH)D<sub>3</sub> の使用状況

我が国、米国及び欧州連合等において、25(OH)D<sub>3</sub> は豚及び鶏等を対象とする飼料への添加物として使用が認められている。(参照 2、28、29、30)【9、18、14、24】

### 9. 我が国及び国際機関等における評価

#### (1) 我が国における評価

##### ① 25(OH)D<sub>3</sub>

我が国において、食品添加物としての 25(OH)D<sub>3</sub> に係る安全性評価は行われていない。

##### ② ビタミン D

事務局より：

令和元年 12 月に公表された「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書【s29】に基づき、記載を更新しました。

令和元 2019 年に公表された、「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書において、ビタミン D の耐容上限量 (UL) が次のように検討されている(別紙 2)。

ビタミン D 摂取量の増加に伴い血中 25(OH)D 濃度が上昇しても、必ずしも過剰摂取による健康障害が見いだされない場合もあるためことから、高カルシウム血症をビタミン D の過剰摂取による健康障害の指標とするのが適当としている。

高カルシウム血症をきた来しやすい肉芽腫性疾患患者を対象とした疫学研究 (Narang ら (1984)) を除き、疫学研究においてビタミン D 摂取量が 250 µg/日未満の場合には高カルシウム血症の報告は見が認められなかったため、250 µg/日これを NOAEL<sup>7</sup>とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準 (IOM (2011)) に準拠して不確実係数 (UF)<sup>8</sup>性因子を 2.5 として、成人 (18 歳以上) の UL を 100 µg/日としている。また、1,250 µg/日の摂取で高カルシウム血症を来した症例報告 (Schwartzman ら (1987)、Davies ら (1978)) があり、1,250 µg/日これを LOAEL とし、UF を 10 として UL を

<sup>7</sup> 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書では、「健康障害非発現量」としている。

<sup>8</sup> 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書では、「不確実性因子」としている。

算出しても、ほぼ同等の値となることから、上記の UL 100 µg/日は妥当と考えられたとしている。

高齢者における UL を別に定める根拠がないことから、成人と同じ 100 µg/日) としている (IOM (2011))。

~~さらに、~~小児及び若年層については、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、18～29 歳の UL (100 µg/日) と乳児の UL (25 µg/日) との間を、参照体重を用いて体重比から外挿し、計算は男女別に行い、それぞれの年齢区分について、男女において数値が少ない方の値を採用 UL を設定している。

~~また、~~乳児に対して出生後 6 日間、平均 44 µg/日~~を~~摂取させ、その後 6 か月間における成長~~を観察を行~~した研究 (Fomon ら (1996)) において、成長~~の遅れ延は~~が観察されなかった~~との結果を基にことから~~、IOM (2011) では、44 µg/日を乳児における NOAEL とし、~~不確実性因子~~UF を 1.8 として UL を 25 µg/日としている~~としている~~。この評価方法に従い、乳児 (0～11 か月) の UL を 25 µg/日としている。

妊婦に対して 100 µg/日まで摂取させた介入研究において高カルシウム血症を含む健康障害が認められなかったこと (Hollis ら (2011))、~~また特に及~~び妊婦・授乳婦に高カルシウム血症発症リスクが高いという報告がないことから、妊婦・授乳婦における UL を 100 µg/日としている (IOM (2011)、EFSA NDA パネル (2012))。(参照31) 【s29】

なお、食事摂取基準や諸外国で示されたビタミン D の UL は表 2 のとおりである。(参照 31、34、36、39) 【s29、31、追 5-g、33】

表 2 ビタミン D の耐容上限量 (UL) (µg/日)

|                       | 食事摂取基準<br>(2020 年版)<br><del>(案)</del> 注 | 米国 IOM<br>(2011) | 欧州 EFSA (2017) ・<br>EFSA(2018) | 豪州 NZ<br>NHMRC ・ MoC<br>(2006) |  |
|-----------------------|-----------------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| 0～5 (月)               | 25                                      | 25               | 25                             | 25                             |  |
| 6～11 (月)              |                                         | 38               | 35                             |                                |  |
| 1～2 (歳)               | 20                                      | 63               | 50                             | 80                             |  |
| 3 (歳)                 | 30                                      |                  |                                |                                |  |
| 4～ <del>5</del> 7 (歳) | 40                                      | 75               |                                |                                |  |
| <del>6</del> ～8 (歳)   |                                         | 100              |                                |                                |  |
| 9 (歳)                 | 60                                      |                  |                                |                                |  |
| 10 (歳)                | 100                                     |                  |                                |                                |  |
| 11 (歳)                |                                         |                  |                                |                                |  |
| 12～14 (歳)             | 80                                      |                  |                                |                                |  |

|          |     |     |     |    |
|----------|-----|-----|-----|----|
| 15～17（歳） | 90  |     |     |    |
| 18 以上（歳） | 100 |     |     |    |
| 妊婦       | 100 | 100 | 100 | 80 |
| 授乳婦      | 100 | 100 | 100 | 80 |

注）日照により皮膚でビタミン D が産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴・日照を心がけるとともに、ビタミン D の摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

事務局より：

「別紙 2」として巻末にあった上表は、本文中に移動し、一部を修正をしました。

## （２）国際機関等における評価

### ① JECFA における評価

#### a. 25(OH)D<sub>3</sub>

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、25(OH)D<sub>3</sub> についての評価は行われていない。（参照 32）【27】

#### b. ビタミン D

JECFA において、ビタミン D についての評価は行われていない。（参照 33）【28】

### ② 米国における評価

#### a. 25(OH)D<sub>3</sub>

指定等要請者によれば、FDA において食品添加物としての安全性評価は行われていない。（参照 1）【概要書】

#### b. ビタミン D

2011 年、米国医学研究所（IOM）<sup>9</sup>は、高カルシウム血症をエンドポイントとして評価を行い、参照した知見（Hathcock（2007））から 250 μg/日<sup>10</sup>までの摂取では有害影響が認められないことが示唆されたため、成人（19 歳以上）におけるビタミン D の NOAEL を 250 μg/人/日と設定している。また、血清 25(OH)D 濃度と有害影響との関係は明確ではないとしているが、全死因における死亡率の上昇、慢性疾患のリスク及び転倒と関連性を検討する報告を考慮し、約 125～150 nmol/L を超えるべきではないとしている。

<sup>9</sup> 現在は National Academy of Medicine（米国医学アカデミー）に改称。

<sup>10</sup> 本評価書において、ビタミン D について 40 IU=1 μg で換算した。また、血中（血清中又は血漿中）25(OH)D（25(OH)D<sub>2</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>）濃度及び1α,25(OH)<sub>2</sub>D（1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>及び1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>）濃度について、25(OH)D<sub>3</sub>の分子量 400.66、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の分子量 416.64 を用いて換算した。

125 µg/人/日のビタミン D<sub>3</sub> を約 20 週間摂取させた試験 (Heaney ら (2003))  
において血清 25(OH)D 濃度が 100~150 nmol/L の範囲であったことから、  
単一の報告を用いることなどの不確実性を考慮して、成人における UL を  
100 µg/日と設定している。

なお、参照した知見からは、妊婦・授乳婦に対して異なる UL を設定すべ  
き根拠はないとしている。

乳児について、高カルシウム血症及び成長遅延をエンドポイントとしてい  
る。乳児に平均 44.38 µg/日のビタミン D<sub>3</sub> を摂取させ、6 か月間観察する試  
験 (Fomon ら (1996)) において、成長遅延が観察されなかったことから、  
NOAEL を 45 µg/日と設定し、出生後のビタミン D 補給の状況を考慮し、当  
該 NOAEL に 0.5 を乗じた値を基に、0~6 か月児における UL を 25 µg/日と  
している。また、身体の成長による許容量の増加を考慮して 6~12 か月児に  
おける UL を 38 µg/日としている。

小児及び若年層について、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、  
成長に伴い許容量が増加するという考えから、成人の UL を基に、1~3 歳及  
び 4~8 歳の UL を 63 µg/日及び 75 µg/日と設定している。9~18 歳の UL  
は成人と同じとしている。(参照34) 【31】

### ③ 欧州における評価

#### a. 25(OH)D<sub>3</sub>

指定等要請者によれば、欧州食品安全機関 (EFSA) において食品添加物  
としての安全性評価は行われていない。(参照 1) 【概要書】

なお、指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、novel food として EFSA に  
おいて評価中である。(参照 27) 【補足資料 (3)】

事務局より：

提出された補足資料 (令和 3 年 3 月 24 日付け 【補足資料 (3)】) に基づき追  
記しました。ご確認をお願いします。

#### b. ビタミン D

2012 年、EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens  
(NDA パネル) は、高カルシウム血症をエンドポイントとして疫学調査を  
再評価している。健康な男性にビタミン D<sub>3</sub> を 8 週間摂取させた試験  
(Barger-Lux ら (1998)) 及び約 5 ヶ月間摂取させた試験 (Heaney ら  
(2003)) の結果に基づき、234 又は 275 µg/日を上限とする摂取量で高カル  
シウム血症が認められなかったことからビタミン D の NOAEL を 250 µg/日  
としている。長期間摂取によるビタミン D の有害影響に対して、試験集団の  
感受性が多様である可能性や、最小限の太陽光ばく露の状況で少数の健常男

性を対象とした短期間の 2 試験の結果のみから NOAEL が設定されていると  
いった不確実性を考慮して、UF を 2.5 とし、成人（18 歳以上）における UL  
を 100 µg/日としている。この 100 µg/日の UL は、妊婦及び授乳婦の集団に  
おいても高カルシウム血症又は高カルシウム尿症を発症しなかったという  
12 か月間の試験の結果からも支持されている。乳児（0～1 歳）に対しては、  
成長遅延及び高カルシウム血症を指標として限られた知見を評価し、SCF  
（2003）で設定された 25 µg/日の UL を維持している。

小児及び若年層について、高用量のビタミン D 摂取のデータが不足してい  
るものの、11～17 歳の年齢層に対し、骨生成及び成長が迅速に行われる年  
齢層であり、成人と比較してビタミン D の許容値が低いとは考えにくいこと  
から、成人と同じ 100 µg/日の UL を設定している。1～10 歳の子供にも同  
様の考え方が適用され、体格が小さいことを考慮し、50 µg/日の UL を設定  
している。（参照35）【30】

2018 年、EFSA NDA パネルは、高カルシウム尿症、高カルシウム血症、  
異所性の石灰化及び成長異常を指標に、乳児（1 歳未満）について、ビタミ  
ン D の UL（EFSA（2012））を再評価している。評価に用いた知見では、  
健康な乳児にビタミン D を 50 µg/日を超えて投与したデータはなく、これら  
の指標だけでは UL は設定できなかった。また、血清 25(OH)D 濃度が高濃  
度であっても健康障害ではないが、関連する影響として考えられるとしてい  
る。メタ回帰分析から得られた日常のビタミン D 摂取量と平均血清  
25(OH)D 濃度の間の用量相関性から、乳児で血清 25(OH)D 濃度が 200  
nmol/L を超える場合、有害影響をもたらすおそれがあることを考慮して、6  
か月齢までの乳児について UL を 25 µg/日に維持している。また、6～12 か  
月齢の乳児について UL を 35 µg/日としている。（参照36）【追 5-g】

2003 年、英国の United Kingdom Expert Group on Vitamins and  
Minerals (EVM) は、ビタミン D のリスク評価において、UL を設定する  
ための十分なデータがないとし、UL ではなくガイダンスレベルを示してい  
る。成人を対象にビタミン D<sub>3</sub> を最高用量 100 µg/日で 5 か月間投与し、血清  
カルシウム濃度への影響が認められなかった試験 (Vieth (2001)) と、高  
齢者を対象にビタミン D を 50 µg/日投与し、高カルシウム血症（血清カルシ  
ウム濃度が 2.75 mmol/L を超過）が 2 名に発症したとする試験 (Johnson ら  
(1980)) を参照している。EVM は、これらの試験の結果の相違の原因が、  
別の摂取源からのビタミン D の摂取又は試験対象とした集団の違いにある可  
能性も考慮して、25 µg/日までであれば、長期摂取でも高カルシウム血症に  
なることがなく、欠乏症を防ぐ上での必要性を満たすとしている。（参照37）  
【36】

#### ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

##### a. 25(OH)D<sub>3</sub>

豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）において、25(OH)D<sub>3</sub> の評価は行われていない。（参照38）【32】

##### b. ビタミン D

2006 年、オーストラリア保健医療研究評議会（NHMRC）とニュージーランド保健省（MoH）は、共同でビタミン D の UL について評価している。健康なヒトにビタミン D を 6 か月以上摂取（25 又は 100 µg/日）させた試験結果（Vieth ら（2001））を基に、ビタミン D の NOAEL を 100 µg/日としている。他の試験結果との一貫性のなさ及び当該試験の被験者数の少なさも考慮し、UF を 1.2 とし、成人（19 歳以上）の UL を 80 µg/日としている。

乳児（0～12 か月齢）について、ヒトに対する知見（Fomon ら（1966）、Jeans and Stearns（1938））から求めた NOAEL 45 µg/日を基に、当該試験の被験児数の少なさ及び成長の様子という曖昧なエンドポイントで評価されていたことを考慮し、UF を 1.8 とし、UL を 25 µg/人/日としている。

小児及び若年層について、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、1～18 歳の年齢層の UL を成人と同じ 80 µg/日としている。（参照39）【33】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

概要書には、CRN（Council for Responsible Nutrition；米国に本拠を置く、栄養補助食品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体）及び IADFA（The International Alliance of Dietary / Food Supplement Association；サプリメントの製造業者、販売会社で構成される世界中の業界団体が加盟している民間団体）による評価についても「国際機関等の評価」の項に記載がありますが、本評価書案では民間団体による評価については「安全性に係る知見の概要」等の項に記載する整理としています。

#### （3）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D<sub>3</sub> の評価

米国 FDA 医薬品評価研究センター（CDER）は、2015 年 3 月に新薬承認申請（NDA）が提出された RAYALDEE について、提出された知見を審査し、2016 年に承認している。なお、成人を対象とした試験成績のみ提出されたため、市販後に 1～18 歳を対象とした試験を実施することを義務づけている。

（参照40）【追 1-a】

RAYALDEE は、妊娠中の女性を対象とした適切に管理された比較試験はなく、妊娠中の使用は、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限ることとされ、また、25(OH)D<sub>3</sub> がヒトの母乳中にほとんど排泄され

ないという根拠は限られており、授乳中の女性に投与する場合は注意が必要であるとされている。(参照 20、22)【追 1-a-③、追 1-b】

事務局より：

妊娠中の女性及び授乳中の女性について追記しました。記載の要否も含めご確認をお願いします。

[第 11 回 WG 時の記載]

伊吹専門委員：

8. の使用状況では、「欧州薬局方に収載されており、欧州で医薬品の有効成分として使用されている。」とされています。欧州の情報があれば記載すべきと思います。

事務局より：

現在、指定等要請者に確認中です。

事務局より：

欧州の情報については、8. (3) に簡潔に記載しました。

オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局は、補完薬用新規成分として収載された 25(OH)D<sub>3</sub> の成分概要において、以下のとおり制限を設けている。(参照 26)【補足資料 (1) -2】

・最大推奨用量として、10 µg/日以下。

・経口薬でのみ使用。

・エルゴカルシフェロール (ビタミン D<sub>2</sub>) 又はコレカルシフェロール (ビタミン D<sub>3</sub>) など他のビタミン D 類似体を含む医薬品に使用してはならない。

・ラベルに次の警告文が必要

- カルシフェジオールはビタミン D と同様の効果がある可能性があります。

他の薬と併用する前に医療専門家に相談してください (その効果を示す表記)。

- 医学的アドバイスなしに、ビタミン D を含むサプリメントと組み合わせ  
て服用しないでください (又はその旨の表記)。

- 9 歳未満の子供での使用は推奨されません (又はその旨の表記)。

事務局より：

豪州について、提出された補足資料【補足資料 (1) -2】に基づき追記しました。ご確認をお願いします。

#### (4) 飼料添加物としての 25(OH)D<sub>3</sub> の評価

##### ① 我が国における評価

1 食品安全委員会は、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシ  
2 フェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014 年)において、  
3 「食品を介してヒトが 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取する  
4 ことはないと考えられる。」、「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシ  
5 フェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおい  
6 て、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかで  
7 あるものであると考えられる」と評価している。(参照41)【26】

## 9 ② 国際機関等における評価

### 10 a. 米国における評価

11 25(OH)D<sub>3</sub>を飼料添加の用途での GRAS 物質とすることの申請に対して、  
12 2007 年、FDA は、25(OH)D<sub>3</sub>は提案された用途において鶏及び消費者に対  
13 して安全であるとしている。また、ウサギを用いた発生毒性試験において、  
14 25(OH)D<sub>3</sub> 25 µg/kg 体重/日以上投与群で催奇形性が認められ、5 µg/kg 体重/  
15 日投与群で異常が認められなかったことから、5 µg/kg 体重/日を安全係数  
16 100 で除して、25(OH)D<sub>3</sub>の ADI を 0.05 µg/kg 体重/日としている。なお、  
17 ウサギがビタミン D に対し感受性が高い動物種である点を考慮し、安全係数  
18 として、催奇形性に対して通常用いる 1000 ではなく 100 と設定している。  
19 (参照 28)【18】

[第 11 回 WG 時の記載]

伊吹専門委員：

論文中のどこに書かれているのかが見つけられませんでした。感受性をどのように評価して高いといっているのかが気になりました。

事務局より：

【18】に下記のような記載があります。

p12562

Based on information provided in the petition, FDA concurs that the rabbit is unusually sensitive to the effects of vitamin D compounds. However, the agency does not have sufficient information to disqualify the rabbit model in toxicity testing. While not disregarding the rabbit study, FDA took into account the high sensitivity of the rabbit model and used a 100-fold safety factor rather than the usual 1000-fold safety factor in calculating an acceptable daily intake (ADI) for 25-OH D<sub>3</sub>.

伊吹専門委員：

【18】の記載は確認しました。

文案では、「ビタミン D に対し感受性が高い動物種である点を考慮」した結果どうだったのか、わからないと思います。

事務局より：

考慮した結果、「安全係数として、催奇形性に対して通常用いる 1000 ではなく 100 と設定している」を追記し、修文しました。

### 21 b. 欧州における評価

2005 年、EFSA の Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP パネル) は、25(OH)D<sub>3</sub> の飼料添加物としての安全性評価を実施している。毒性試験の結果から、観察された影響はビタミン D 又はその代謝物が生理学的に過剰になった場合の影響と全く同じであり、被験物質の基原や製造方法に起因する未知の毒性影響は認められないとしている。また、成人 (18 歳以上) におけるビタミン D<sub>3</sub> の UL の 50 µg/日 (EC (2002)、IOM (1997)) を、鶏及びラットの試験結果から保守的に検討し設定した 25(OH)D<sub>3</sub> のビタミン D<sub>3</sub> に対する相対的生物活性値 5 で除して、成人における 25(OH)D<sub>3</sub> の UL を 10 µg/日としている。(参照42) 【47】

2009 年、EFSA FEEDAP パネルは、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D<sub>3</sub> の飼料添加物としての再評価を行い、EFSA FEEDAP パネル (2005) の結論を確認し、成人において 10 µg/日とされた当時の UL を変更する必要はないとしている。なお、より現実的に即した摂取量データを用いた推計では、成人における 25(OH)D<sub>3</sub> の推定摂取量は 2.44 µg/人/日 (当該 UL の 24%) であった。EFSA FEEDAP パネルは、25(OH)D<sub>3</sub> が提案されている最大量で飼料に添加され、それらの飼料を摂取した動物をヒトが摂取したとしても、ヒトの健康に悪影響はないとしている。(参照43) 【29】

## 10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要

我が国において、「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」は添加物として指定されていない。

今般、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、厚生労働省に[添加物としての指定及び使用規格基準](#)の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、下記の旨の使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討している。(参照44) 【厚生労働省提出資料】

### 使用基準案

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、穀類 (米、米加工品、小麦粉類、パン類 (菓子パンを除く)、菓子パン類、うどん・中華めん類、即席中華めん及びパスタ類を除く。)、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品 (魚肉ハム・ソーセージに限る。)、畜肉 (ハム・ソーセージ類に限る。)、乳製品 (母乳代替食品を除く。)、油脂、菓子、清涼飲料水及びカプセル・錠剤等通常の食品形

- 1 態でない食品以外の食品に使用してはならない。
- 2 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの使用量は、カプセル・錠剤等通常の食
- 3 品形態でない食品にあつては 1 kg につき 50 mg 以下、その他の食品にあつて
- 4 はその 1 kg につき 10 µg 以下でなければならない。
- 5 ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。
- 6

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

次ページからの II.安全性に係る知見において、血中 25(OH)D 濃度、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度について、原著中で ng/mL、pg/mL の単位で記述されている場合、本案では、25(OH)D<sub>3</sub> の分子量 400.66、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の分子量 416.64 を用いて nmol/L、pmol/L の単位に換算した値を併記しています。最終的には nmol/L、pmol/L の値のみ記載する予定です。

3

事務局より：

II.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(OH)<sub>2</sub>D 濃度の単位について、例えば、日本骨代謝学会・日本内分泌学会のビタミン D 不足・欠乏の判定指針では「血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/ml 以上をビタミン D 充足状態と判定する」等とされていることから、  
ng/mL、pg/mL で揃えることでよろしいか、あるいは、  
nmol/L、pmol/L で揃えるのが適当か  
改めてご意見をお願いします。

松井専門委員：

対象品目は一水和物ですので、分子量は 418.66 です。また、一水和物を投与した知見もあります。mole 表記の方がより正確に理解できると思いますが、わずかな差ですし、血清中 25(OH)D は ng/mL として示される場合が多いのではないのでしょうか。そうならば、ng/mL や pg/mL 表記で良いでしょう。（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良いと思います。）松井

柴田専門委員：

体内の栄養素の濃度は、論文においては、モル濃度記載が流れである。一方において、栄養素の摂取量や補充量は重量表示が主である。見かけの吸収量を計算する時に、投与量と血清中の濃度の単位が一致していると便利である。VD はたまたま分子量が 400 ぐらいなので、計算はしやすいと思う。評価書であるので、計算しやすいように、投与量も血清中の濃度も重量とモルとの併記を提案します。

4

5

## 6 1. 体内動態

7

事務局より：

以下は、第 11 回 WG 時の記載内容に、加筆、見え消し修正したものです。

事前に頂いたご意見等を踏まえ、加筆、修正したか所にはハイライトしています。

林専門参考人：

特にコメントはありません。

1

[第 11 回 WG 時の記載]

【第 10 回栄養成分関連添加物ワーキンググループで確認された論点】

(1) ヒトにおける知見（臨床試験等）を評価し、食品健康影響評価を行うために、体内動態についてどの程度まで検討が必要か。例えば、ビタミン  $D_3$  及び  $25(OH)D_3$  について、次のような事項を確認する必要があるのではないか。通常の食習慣の場合の体内動態だけでなく、過剰量の摂取時、これらがどのように変化するか検討が必要ではないか。

- ・ 吸収（機構）
- ・ 代謝（代謝酵素の基質特異性、活性を調整する因子、個人差）
- ・ 分布
- ・ 排泄
- ・ 生理作用

$1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 、カルシウム及びリンのホメオスタシスの維持への関与  
免疫調整作用その他のビタミン D 受容体を介する生理作用

(2) 栄養及び毒性の観点から、ビタミン  $D_3$  と  $25(OH)D_3$  の活性の関係（活性が同等となる量の関係等）は検討が必要ではないか。例えば、EFSA FEEDAP パネルにおいて、ラット及び鶏での活性（小腸カルシウム輸送能、骨石灰化への影響）を基にビタミン  $D_3$  に対する  $25(OH)D_3$  の相対的生理活性を 5 としているが、妥当か、毒性の観点でも同じ値でよいのか。また、両者を摂取したヒト介入試験等における、関連物質の血中濃度データの比較により、検討が可能か。

柴田専門委員：

(1) について、ビタミン D と  $25(OH)D$  の小腸から血管への輸送系の違いの検討が必要です。ビタミン D→ $25(OH)D$  の肝臓での反応を受けずに、いきなり血液中に入ってくるのでしょうか。活性型の  $1\alpha, 25(OH)_2D$  の合成の調節という点において、利点と欠点を整理する必要があります。また、排出経路を定量的に押さえる必要があります。体内の貯蔵部位と貯蔵されるビタミン D の化学形態を整理する必要があります。

事務局より：

(2) の検討にあたっては、毒性の観点から、ビタミン  $D_3$  と  $25(OH)D_3$  の活性の関係をどのように考えるか（どの活性を指標とするか、その指標においてビタミン  $D_3$  1  $\mu g$  と同等の  $25(OH)D_3$  の量はどの程度か）、指定等要請者の見解を確認し、それが妥当かどうか議論する進行でよろしいでしょうか。

2

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

補足資料の提出依頼（※）の回答も含め、提出されている知見（評価書・総説・原著）を

基に評価書案たたき台を作成しています。評価書・総説については、論点として指摘された項目に関連のある記述を引用しており、重複もあります。原著を参照する必要性があるか、教科書レベルの内容であって記載を引用することで十分かといった観点も含め、御確認をお願いします。

(※) 海外で承認されている 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (以下「 $25(OH)D_3$ 」という。) を有効成分とする医薬品の安全性に係る情報 (承認申請書、審査報告書、添付文書又は市販後副作用報告等) を整理し、提出すること。

乳児、小児、妊婦、授乳婦並びに肝障害又は腎障害を有するヒトが  $25(OH)D_3$  を摂取した場合について、 $25(OH)D_3$  の体内動態及び毒性を考察するに資する資料を提出すること。

$25(OH)D_3$  の体内動態に係る資料、特に、吸収機序、多量の  $25(OH)D_3$  を摂取した場合のビタミン  $D_3$  の体内動態の変化、ビタミン  $D$  の代謝に係る酵素 ( $1\alpha$ -ヒドロキシラーゼ、 $25$ -ヒドロキシラーゼ及び  $24$ -ヒドロキシラーゼ) の酵素学的性質及び生理作用に係る受容体等の生化学的性質に係る資料を提出すること。

1

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

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)【26】には次のような記載があります。

ビタミン  $D$  は、胆汁酸の分泌により溶解性が高まり小腸下部からリンパ管吸収を経て循環血に到達し各組織に分布する。利用されなかったビタミン  $D$  はほとんど胆汁から小腸へ排泄される。

吸収されたビタミン  $D$  は、肝臓において水酸化され  $25$ -ヒドロキシカルシフェロール ( $25(OH)D$ ) となり、血漿中の  $\alpha$  及び  $\beta$  リポタンパク質に結合して腎臓へ分布する。そこでさらに水酸化され、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ( $1\alpha,25(OH)_2D$ ) 又は  $24,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ( $24,25(OH)_2D$ ) となる。

ヒトにおける紫外線によるビタミン  $D_3$  の生成及びビタミン  $D_3$  の代謝経路を図 1 に、ヒトにおけるビタミン  $D_2$  の代謝経路を図 2 に示す。

$1\alpha,25(OH)_2D$  は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において  $Ca$  結合タンパク質の合成を促進することにより、 $Ca$  の小腸からの吸収に関与する。

水酸化体はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受け、主として胆汁中へ、一部は尿中へ排泄される。未変化体は尿中へは排泄されない。胆汁中へ排泄された代謝物は腸肝循環を行う。半減期は約 40 日とされている。血液中では  $\alpha$  及び  $\beta$  リポタンパク質と結合する。 $25(OH)D$  の血中濃度は約  $0.01\sim0.04\text{ }\mu\text{g/mL}$  である

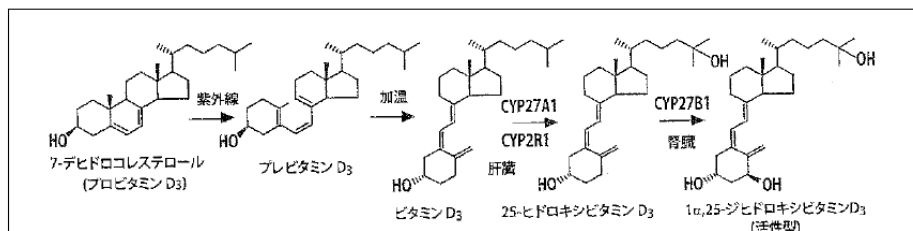


図 1 ヒトにおける紫外線によるビタミン  $D_3$  の生成及びビタミン  $D_3$  の代謝経路

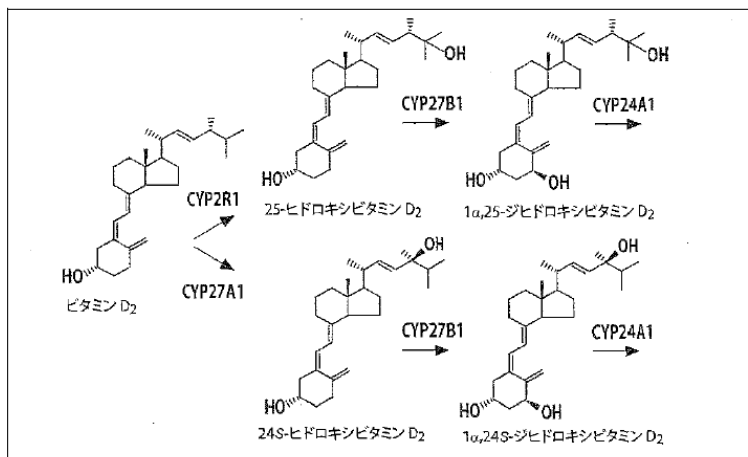


図2 ヒトにおけるビタミンD<sub>2</sub>の代謝経路

これは2つの元文献

- ・ビタミン総合事典（日本ビタミン学会 朝倉書店、2011）
- ・食品添加物公定書解説書 第8版（谷村及び棚元、廣川書店、2007）

の内容が融合された記載です。添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）の記載ぶりにならない、文献ごとに分離し、同一の文献内でも内容によって、「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の項目を分ける等の修正をする（他の文献との重複部分は調整する）ことでよいでしょうか。

なお、生理作用については、「（5）その他」で後述しています。

松井専門委員：

このような項目別の整理がわかりやすいと思います。

柴田専門委員：

「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の項目を分けることに賛成です。

代謝について、定性的な記述ではなく、定量的な記述にする必要があります。

尿中排泄について、尿中の代謝産物は何でしょうか。定量的なデータはあるのでしょうか。

事務局より：

いただいたご意見を踏まえ、文献ごとに項目別に分けた記載といたしました。

1

〔第11回WG時の記載〕

事務局より：

「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の各項目について、栄養指針においてヒト知見を重視していることを考慮し、次の順に並べています。

ヒトを対象とした知見（25(OH)D<sub>3</sub>を摂取させた知見→ビタミンDを摂取させた知見→ヒト酵素に係る *in vitro* 試験→総説等）

→動物を対象とした知見（25(OH)D<sub>3</sub>を投与した知見→ビタミンDを投与した知見→総説等）

2

3 [体内動態に関して、乳児、小児及び妊婦に 25\(OH\)D<sub>3</sub> を摂取させた知見は提出](#)  
4 [されていない。（参照45）【補足資料（1）-1】](#)

5

## 1 (1) 吸収

### 2 ① 吸収 (ヒト) (Haddad and Rojanasathit (1976))

3 健康成人 (21~40 歳、男性 1012 名、女性 1210 名) を対象に、カプセル化  
4 した 25(OH)D<sub>3</sub> 一水和物を単回経口摂取し、それぞれ 1.5 µg/kg 体重/日 (男性  
5 2 名、女性 2 名)、5.0 µg/kg 体重/日 (男性 6 名、女性 4 名) 及び 10.0 µg/kg 体  
6 重/日 (男性 4 名、女性 4 名) 単回経口投与しさせ、その後 4 時間自由飲水させ  
7 た後、経時的投与前を含め 2 時間後から 24 時間までに血清 25(OH)D 濃度を測  
8 定する試験 (試験 I) 及び健康成人 (21~40 歳、男性 2 名、女性 1 名) を対  
9 象に、[<sup>3</sup>H 標識]25(OH)D<sub>3</sub> 25.7 µg 及び [<sup>14</sup>C 標識]ビタミン D<sub>3</sub> 30.8 µg のエタノ  
10 ール溶液を単回経口 摂取させ投与し、その後直ちに牛乳を摂取させて、血清中  
11 の <sup>3</sup>H 及び <sup>14</sup>C 各化合物の放射活性を測定する試験 (試験 II) が実施されてい  
12 る。また、試験 I の 10.0 µg/kg 体重/日群 (4 名) については摂取 28 日後まで  
13 血清 25(OH)D 濃度を測定して、血清中の半減期を求めた。

14 その結果、試験 I では、各摂取群の血清 25(OH)D 濃度は、摂取投与 2 時間  
15 後には 5.0 及び 10.0 µg/kg 体重/日摂取群で摂取開始投与前値のよりそれぞれ  
16 約 2.5 及び約 6 倍の高値となり、測定された血清中濃度のピークは 1.5 及び  
17 10.0 µg/kg 体重/日摂取群で 4 時間後にピーク、5.0 µg/kg 体重/日摂取群で 6 時  
18 間後にピークとなであつた。また 5.0 及び 10.0 µg/kg 体重/日 摂取群ではにお  
19 いて投与 24 時間後の血清 25(OH)D 濃度は、までにそれぞれ摂取 4 時間後の  
20 73%及び 57%まで減少 しが認められた。更に 10.0 µg/kg 体重/日 摂取群 (4 名)  
21 について摂取 28 日後まで血清 25(OH)D 濃度を調べた結果、血清中測定濃度か  
22 ら算出され求めた血清 25(OH)D の半減期は 22 日であつたが、摂取前の血清  
23 25(OH)D 濃度を差し引いた 濃度からて算出した 正味の変化量から求めた半減  
24 期は 12 日となった。

25 一方、試験 II では、摂取 1 時間後には[<sup>3</sup>H 標識]25(OH)D<sub>3</sub> 及び [<sup>14</sup>C]標識ビタ  
26 ミン D<sub>3</sub> 投与 1 時間後にはそれぞれの放射活性が検出された。血清中[<sup>3</sup>H]標識  
27 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取後のピークは 6~10 時間後、[<sup>14</sup>C 標識]ビタミン D<sub>3</sub> 摂取後の全  
28 放射活性及びに含まれる血清中[<sup>14</sup>C]標識 ビタミン D<sub>3</sub> のピークは 8~10 時間後  
29 となった。(参照46) 【49】

### 31 ② 吸収 (ヒト) (Compston ら (1981))

32 健康成人 男性 (男性 20~35 歳、12 名) を対象に、[<sup>3</sup>H 標識]ビタミン D<sub>3</sub> 又  
33 は [<sup>3</sup>H 標識]25(OH)D<sub>3</sub> を朝食 30 分後に牛乳とともに単回経口 摂取投与 ([<sup>3</sup>H 標  
34 識]ビタミン D<sub>3</sub> (4 名)、[23,24(n)-<sup>3</sup>H]25(OH)D<sub>3</sub> (5 名)、[26(27)-methyl-  
35 <sup>3</sup>H]25(OH)D<sub>3</sub> (3 名)) しさせた後、摂取投与 2、3、4 及び 6 時間後の血漿及  
36 びカイロミクロン画分中の放射活性を測定する試験が実施されている。

37 その結果、[<sup>3</sup>H 標識]ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群と比較して、各[<sup>3</sup>H 標識]25(OH)D<sub>3</sub> 摂  
38 取群の血漿中の放射活性は速やかに上昇した。全ての測定時点において、血漿

中の全放射活性に占めるカイロミクロン画分中の放射活性の割合は、全ての測定時点において、<sup>[3H]</sup>標識ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群でより高く、<sup>[3H]</sup>標識25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群では少量の放射活性のみがカイロミクロン画分で検出された。

なお、Compston らは、この結果に他の文献の結果を踏まえると、25(OH)D<sub>3</sub> の吸収は胆汁酸への依存度が低く、小腸から血行性に直接的に門脈に移行することが示唆されると考察している。(参照47) 【s12】

#### ○ 吸収 (ヒト) (Sitrin ら (1987))

胆汁うっ滞患者 (男女、36～63 歳、中等度胆汁うっ滞 5 名、重度胆汁うっ滞 4 名) 及び健常者 (男女、32～43 歳、4 名) に、<sup>[3H]</sup>ビタミン D<sub>3</sub> 又は <sup>[3H]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> を空腹時に単回経口投与して 0、4、8、12 及び 24 時間後の血漿中の放射活性 (全血漿中の投与物質の割合：%) を測定する試験が実施されている。

その結果、<sup>[3H]</sup>ビタミン D<sub>3</sub> の血漿中放射活性は、中等症患者及び健常者ではほぼ同様に経時的に増加し、12 時間後の最高値 20%以上を示したのち 24 時間後に減少傾向となった。重症患者では投与 0 時間から 24 時間後まで明らかな変化は見られなかった (約 1%)。<sup>[3H]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> の血漿中放射活性は、全群において経時的に増加し、健常者群で 8 時間後 (41%以上<sup>11</sup>)、中等症患者群で 8 時間後 (約 35%<sup>11</sup>)、重症患者群で 4 時間後 (約 12%<sup>11</sup>) に最高値を示したのち漸減した<sup>12</sup>。<sup>[3H]</sup>ビタミン D<sub>3</sub> 及び<sup>[3H]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> の血漿中放射活性は、中等症患者及び健常者群に対して重症患者群の全ての測定ポイントで有意差が認められた。(参照48) 【追 3 2-②】

松井専門委員：

胆汁うっ滞患者の試験ですが、胆汁酸への依存性を直接示した Sitrin ら 1987 (追加資料 2-② R3/3/24 回答書に記載) 【追 3 2-②】 も入れた方が良いと思います。

事務局より：

Sitrin ら (1987) 【追 3 2-②】 について追記しました。

#### ③ 吸収・代謝 (ヒト) (Russo ら (2011))

健康成人女性 (女性 24～72 歳、女性 18 名。うち閉経後 11 名) を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間摂取投与 (500 µg/回。1～4 月) させるし、投与期間中の血清 25(OH)D 及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度を測定

<sup>11</sup> 原著には、数値は記載されていないため、掲載されている図からおおよその数字を読み取ったもの。

<sup>12</sup> 予備試験において、<sup>[3H]</sup>ビタミン D<sub>3</sub> の経口投与から 12 時間後、ほとんど全ての血漿中放射活性がビタミン D<sub>3</sub> (健常者 64.6%、胆汁うっ滞患者 60.9%) 又は 25(OH)D<sub>3</sub> (健常者 27.8%、胆汁うっ滞患者 21.9%) として測定された。<sup>[3H]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> の投与後 8 時間で、基本的に全ての放射活性が 25(OH)D<sub>3</sub> として測定された。

する試験が実施されている。試験開始時並びに試験 3、7、15、30、60、75、90 及び 120 日目（試験 30、60 及び 90 日目は被験物質の摂取直前に測定）の血清 25(OH)D 濃度が測定されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度は、初回投与後（試験 3 日目）から有意に上昇し、その後試験 7 日目よりは試験終了まで摂取投与前値（ $18.1 \pm 12.5$  ng/mL（25(OH)D<sub>3</sub> :  $45.2 \pm 31.2$  nmol/L<sup>13</sup>））と比して有意なよりも高値を維持した。試験終了時（試験 120 日目）の血清 25(OH)D 濃度は、16 名は 30 ng/mL（25(OH)D<sub>3</sub> : 75 nmol/L）を超過し、2 名は 20～30 ng/mL（25(OH)D<sub>3</sub> : 50～75 nmol/L）の範囲内であった。なお、測定された血清 25(OH)D 濃度の最大値は 81.6 ng/mL（25(OH)D<sub>3</sub> : 204 nmol/L）であった。

一方、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が安定していたが、その後は緩やかに低下し、投与前に比べ、有意差がないか、僅かな差しか認められなかった。（参照 49）【追 3-e】

事務局より：

Russo ら（2011）【追 3-e】については、「（1）吸収」と「（5）その他」に①生理作用として記載していましたが、1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の情報があるため本項に移動、集約し、「吸収・代謝」として整理しました。

#### ④ 吸収・代謝（ヒト）（Bischoff-Ferrari ら（2012）、Jetter ら（2014））

健康成人（白人女性、50～70 歳、閉経後、各群 5 名：血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が 8～24 ng/mL（20～60 nmol/L<sup>13</sup>））の範囲にある健康な閉経後白人女性（50～70 歳、各群 5 名）を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 又はビタミン D<sub>3</sub> 20 µg を 1 日 1 回/日、朝食時に 15 週間摂取（20 µg/日）させる試験（試験 I）、25(OH)D<sub>3</sub> 又はビタミン D<sub>3</sub> 140 µg を 1 週間に 1 回/週、朝食時に 15 週間摂取（140 µg/週）させる試験（試験 II）、並びに 25(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>3</sub> 又は両者同一量での組み合わせ（25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub>）を 140 µg 単回摂取（140 µg/回）させる試験（試験 III）させて、25(OH)D<sub>3</sub> の血中動態を比較する試験が、それぞれ二重盲検無作為割付け並行群間比較試験として実施され、血清中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度が測定されている。

その結果、各群の血清漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を指標とした血中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C<sub>max</sub>）及び最高血中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）は、表 3 のとおりであった<sup>14</sup>。

<sup>13</sup> 血清 25(OH)D 濃度について、原著中で ng/mL の単位で記述されているが、25(OH)D<sub>3</sub> の分子量 400.66 を用いて nmol/L の単位に換算した。

<sup>14</sup> ビタミン D<sub>3</sub> 摂取時の血清漿中ビタミン D 濃度は未測定。25(OH)D<sub>3</sub> の血清漿中濃度より、AUC、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> が算出されている。

表 3 血~~清漿~~25(OH)D<sub>3</sub>濃度を指標とした AUC、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub>

<試験 I (1 回/日、15 週間摂取) <sup>注 1</sup>>

| 供与物質                 | 用量<br>( <u>μg/日</u> ) | 試験開始前<br>25(OH)D <sub>3</sub> 濃度<br>(ng/mL<br>(nmol/L)) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng · h/mL<br>(nmol · h/L)) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL<br>(nmol/L)) | T <sub>max</sub><br>(h) |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 20 <del>μg/日</del>    | 13.06<br>(32.6)                                         | 1704.4<br>(4254.0)                                  | 73.2<br>(182.7)                         | 9.9                     |
| ビタミン D <sub>3</sub>  | 20 <del>μg/日</del>    | 12.08<br>(30.2)                                         | 763.6<br>(1905.9)                                   | 33.1<br>(82.6)                          | 10.8                    |

注 1) 摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

<試験 II (1 回/週、15 週間摂取) <sup>注 2</sup>>

| 供与物質                 | 用量<br>( <u>μg/週</u> ) | 試験開始前<br>25(OH)D <sub>3</sub> 濃度<br>(ng/mL<br>(nmol/L)) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng · h/mL<br>(nmol · h/L)) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL<br>(nmol/L)) | T <sub>max</sub><br>(h) |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 140 <del>μg/週</del>   | 11.50<br>(28.7)                                         | 2007.2<br>(5009.7)                                  | 92.9<br>(231.9)                         | 6.0                     |
| ビタミン D <sub>3</sub>  | 140 <del>μg/週</del>   | 16.28<br>(40.6)                                         | 721.3<br>(1800.3)                                   | 29.7<br>(74.1)                          | 5.1                     |

注 2) 摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

<試験 III (単回摂取)>

| 供与物質                                           | 用量<br>( <u>μg</u> )                | 試験開始前<br>25(OH)D <sub>3</sub> 濃度<br>(ng/mL<br>(nmol/L)) | AUC <sub>0-96h</sub><br>(ng · h/mL<br>(nmol · h/L)) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL<br>(nmol/L)) | T <sub>max</sub><br>(h) |
|------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub>                           | 140 <del>μg/回</del>                | 13.59<br>(33.9)                                         | 2647.4<br>(6607.6)                                  | 38.3<br>(95.6)                          | 8.5                     |
| ビタミン D <sub>3</sub>                            | 140 <del>μg/回</del>                | 8.59<br>(21.4)                                          | 1219.8<br>(3044.5)                                  | 14.0<br>(34.9)                          | 73.2                    |
| 25(OH)D <sub>3</sub> + ビ<br>タミン D <sub>3</sub> | 140 <del>μg/回</del><br><u>+140</u> | 12.71<br>(31.7)                                         | 2929.2<br>(7310.9)                                  | 39.9<br>(99.6)                          | 7.2                     |

25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> をそれぞれ同一条件 (摂取量、摂取条件頻度、摂取期間) で摂取させた試験 I 及び試験 II におけるが同一の場合、25(OH)D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>3</sub> との血~~清漿~~25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の AUC 比は、20 μg/人/日摂取群 (試験 I) 及び 140 μg/人/週摂取群 (試験 II) で、それぞれ 2.23 倍及び 2.792.78 倍となり、同様に血~~漿~~25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の C<sub>max</sub> もそれぞれ 2.21 倍及び 3.123.13 倍となった。また、140 μg/人単回摂取 (試験 III) において、25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> を同時摂取した 140 μg/回摂取群の血~~清漿~~25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の AUC 及び C<sub>max</sub> は、25(OH)D<sub>3</sub> の 140 μg/回摂取群と比較して、それぞれ 1.11 倍及び 1.04

倍に留まった。また、ビタミン D<sub>3</sub>-140 $\mu$ g/回投与摂取群の T<sub>max</sub> は、その他の 140 $\mu$ g/単回摂取群と比較してより著しく遅延していた。

また、血清 25(OH)D 濃度及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の変動は、表 4 のとおりであった。（参照50、51）【55、50】

表 4 25(OH)D<sub>3</sub> 又はビタミン D<sub>3</sub> 反復摂取 15 週間後の 25(OH)D 及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 血中濃度<sup>注1</sup>

| 摂取群 <sup>注2</sup><br>(被験者数)    |                         | 25(OH)D (ng/mL)  |                   |                     | 1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL) |                   |                     |
|--------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| 供与物質                           | 摂取量<br>( $\mu$ g/<br>日) | 投与前              | 投与中 <sup>注3</sup> | 投与終了後 <sup>注4</sup> | 投与前                             | 投与中 <sup>注3</sup> | 投与終了後 <sup>注4</sup> |
| ビタミン D <sub>3</sub><br>(10 名)  | 20                      | 14.18 $\pm$ 3.61 | 22.48 $\pm$ 0.81  | 30.99 $\pm$ 1.59    | 38.61 $\pm$ 12.10               | 42.44 $\pm$ 1.56  | 40.50 $\pm$ 2.91    |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(10 名) | 20                      | 12.28 $\pm$ 4.08 | 40.85 $\pm$ 0.82  | 69.47 $\pm$ 1.58    | 33.02 $\pm$ 13.63               | 45.98 $\pm$ 1.47  | 53.06 $\pm$ 2.76    |

注1) 平均値 $\pm$ 標準偏差

注2) 試験 I と試験 II の臨床効果に差がなかったため、供与物質ごとにまとめて評価した。

注3) 投与開始から 120 日までの検査値平均

注4) 投与開始 4 か月後 (投与期間終了 15 日後)

事務局より：

Bischoff-Ferrari ら (2012) 【55】 と Jetter ら (2014) 【50】 は、同一の試験 (clinicaltrials.gov の登録番号 NCT00718276) について記載された論文のため、まとめて案文を作成しました。

1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の情報があるため追記し、小見出しを「吸収・代謝」としました。

松井専門委員：

「投与中：投与開始から 120 日までの検査値平均、投与終了後：投与開始 4 か月後 (120 日)」となっています。投与期間は 15 週間 (105 日) のはずですが、「投与終了後」が分かりにくいです。これは投与が終わってから数日後のデータでしょうか？そうならば、今回、補足資料として要求している投与後の変化も示していると思います。ご検討ください。

事務局より：

注4) において、投与開始 4 か月後が、「(投与期間終了 15 日後)」であることを

追記しました。

⑤ 吸収（ヒト）（Petkovich ら（2015））<sup>9</sup>

ビタミンD不足状態（血清25(OH)D濃度が30 ng/mL（75 nmol/L）未満）の慢性腎臓病ステージ3～4の二次性副甲状腺機能亢進症患者29名を対象に、25(OH)D<sub>3</sub>を単回静脈内投与（448 μg/回）する、又は空腹時に水とともに単回経口摂取（徐放製剤<sup>15</sup>、450又は900 μg/回）させる試験が実施されている。

血清25(OH)D濃度のT<sub>max</sub>は、静脈内投与群、450 μg経口投与群及び900 μg経口投与群で、0.5、13.1及び13.6時間であった。摂取前の血清25(OH)D濃度で補正後のC<sub>max</sub>は、静脈内投与群、450 μg経口投与群及び900 μg経口投与群で、110.3、6.9及び14.2 ng/mL（275、17及び35 nmol/L）であった。AUC及びC<sub>max</sub>は、静脈内投与群で経口投与群に比べ高値であった。（参照52）【追 2-a】

〔第11回WG時の記載〕

事務局より：

⑭、⑮の記載の扱い（評価書案に記載するかどうか）に関連して、本試験も対象は慢性腎臓病の患者で、単回摂取（投与）の試験ですが、評価書案に記載は必要でしょうか。（削除部分を網掛け）

事務局より：

第11回WGにおいて、Petkovich ら（2015）【追 2-a】については、慢性腎臓病の患者に単回投与したものであるが、添加物として有疾患者も摂取する可能性がゼロではないことなどから、評価書に記載することとし、健常者のデータではないことが分かるようにまとめることとされました。

このため、⑩吸収（腎疾患患者）に移動しました。

⑥⑤ 吸収・代謝（ヒト）（DSM 社社内資料（2016））

健康白人成人男女（白人男女、50歳以上、女性閉経後）、各群 2322～24名を対象に、ビタミンD<sub>3</sub>（20 μg/日）25(OH)D<sub>3</sub>又はビタミンD<sub>3</sub>25(OH)D<sub>3</sub>（10、15又は20 μg/日）カプセルを6か月摂取（25(OH)D<sub>3</sub> 10、15又は20 μg/日。ビタミンD<sub>3</sub> 20 μg/日）させ摂取期間中の血清25(OH)D濃度を測定する二重盲検無作為割付け並行群間比較試験が実施され、摂取期間中の血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度及び1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が測定されている。

その結果、6か月間の血清25(OH)D濃度の増加を表5に示す。

表 5 6か月間の各摂取群における血清25(OH)D濃度増加平均値

| 供与物質 | 摂取量 | ベースライン値<br>(nmol/L) | 濃度増加量（開始前比<br>較）(nmol/L) | 摂取量 1 μg 当たりの<br>増加量 (nmol/L) |
|------|-----|---------------------|--------------------------|-------------------------------|
|      |     |                     |                          |                               |

<sup>15</sup>—*in vitro* 溶解試験において、12時間かけて25(OH)D<sub>3</sub>を放出するカプセルとされている。

|                      |         |      |      |     |
|----------------------|---------|------|------|-----|
| ビタミン D <sub>3</sub>  | 20 µg/日 | 48.3 | 38.7 | 1.9 |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 10 µg/日 | 48.2 | 50.1 | 5.0 |
|                      | 15 µg/日 | 47.2 | 72.5 | 5.0 |
|                      | 20 µg/日 | 47.0 | 97.4 | 4.9 |

摂取開始前の状態から定常状態までの血清 25(OH)D 濃度の変化量の平均値は、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群で 38.72 nmol/L、25(OH)D<sub>3</sub> の 10、15 及び 20 µg/日摂取群並びにビタミン D<sub>3</sub> 摂取群で、それぞれ 50.15、72.5 及び 97.4 及び 38.72 nmol/L であった。摂取開始から摂取期間中にかけて、25(OH)D の血中濃度が定常状態に至るまでの期間はいずれの試験摂取群も約 80～100 日の間で、ほぼ同様であったが、摂取前値から摂取終了までの血清 25(OH)D 濃度増加量は、25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群でビタミン D<sub>3</sub> と比較して明らかに高く、被験物質の投与量あたりの血清 25(OH)D 濃度の変化量は、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群では摂取 1 µg 当たり約 2 nmol/L の増加に対し、25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群では摂取 1 µg 当たり約 5 nmol/L の増加が認められた。1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は、全ての摂取群において 39～193 pmol/L の間で推移し、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群と 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群の間に有意差はみられなかった。

さらに、摂取終了後 6 か月の休薬期間中にビタミン D<sub>3</sub> 摂取群と 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を測定して算出した両群における 25(OH)D<sub>3</sub> 消失速度等のパラメータを表 6 に示した。

消失半減期は、58.0 日（ビタミン D<sub>3</sub> 群）及び 23.6 から 23.7 日（25(OH)D<sub>3</sub> 群）であり、ビタミン D<sub>3</sub> 群で長く、そこに至るまでの消失率はいずれもビタミン D<sub>3</sub> 群に比して 25(OH)D<sub>3</sub> 群で有意に高かった。これはビタミン D<sub>3</sub> が脂肪組織に蓄積されて徐々に放出、代謝されることによるものと考察されている。

（非公表）【追 3-d】

表 6 消失期間における 25(OH)D<sub>3</sub> パラメータ

| 供与物質                                        | ビタミン D <sub>3</sub> | 25(OH)D <sub>3</sub> |         |         |
|---------------------------------------------|---------------------|----------------------|---------|---------|
| 摂取量                                         | 20 µg/日             | 10 µg/日              | 15 µg/日 | 20 µg/日 |
| 消失速度<br>(1/時間)                              | 0.0158              | 0.0252               | 0.0303  | 0.0330  |
| 消失半減期 (日)                                   | 58.0057             | 37.6860              | 23.5751 | 23.7591 |
| 測定終了時 (12 か月後)<br>濃度増加量 (開始前比較)<br>(nmol/L) | 41.7144             | 42.4049              | 44.1649 | 41.5203 |

[第 11 回 WG 時の記載]

松井専門委員：

ビタミン D<sub>3</sub> の有害影響は 25(OH)D<sub>3</sub> として発現するものと考えます。

25(OH)D<sub>3</sub> の有害影響水準を検討するにあたり、25(OH)D<sub>3</sub> 投与試験からの NOAEL を用いる、または、25(OH)D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>3</sub> の「バイオアベイラビリティ」を比較し、ビタミン D<sub>3</sub> の有害影響水準から 25(OH)D<sub>3</sub> の有害影響水準を求める可能性があると思います。「バイオアベイラビリティ」の比較には、投与後の血清中 25(OH)D<sub>3</sub> の濃度上昇の差が使えると思います。ただし、後述するように吸収されたビタミン D<sub>3</sub> の一部は 25(OH)D<sub>3</sub> に変化される前に蓄積されます。したがって、単回投与後の血清中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度変化の差は使いにくいと思います。ヒトにおいて、投与開始後に定常状態となった時点における血清中濃度変化の差を検討した知見は重要であると考えます。④Jetter ら (2014) 【50】、⑥DSM 社社内資料 (2016) 【追 3-d】 がこれに相当します。

事務局より：

appendix (Safety Report 及び Pharmacokinetic Report) は、指定等要請者より追って提出予定です。

1

事務局より：

DSM 社内資料 (2016) 【追 3-d】 について、提出された appendix も確認し、修正しました。

松井専門委員：

前回の補足資料では、この知見の各群の血清 25(OH)D ベースライン値が示されています。このデータは重要です。

この知見では washout 期間 (Days 189, 203, 217, 231, 245, 364) の 25(OH)D 分析用採血設定しています (Figure 5-2: Schedule of assessments)。休薬後の 25(OH)D 濃度変化についての補足資料を今回要求していますが、この知見で休薬後変化があるなら記述する方が良いでしょう。

事務局より：

各群の血清 25(OH)D ベースライン値及び washout 期間について追記しました。

2

事務局より：

第 11 回 WG において、ヒトにおける知見のうち、複数の用量設定で 25(OH)D<sub>3</sub> が投与されている試験の体内動態に係る事項については、血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の上昇に飽和が起こるかどうかを確認する観点から体内動態 (吸収) の項にも記載することとされたため、以下⑥～⑨を追加作成しました。

また、25(OH)D<sub>3</sub> の代謝物である 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 等の挙動について情報がある試験についても 1. 体内動態に記載することとされ、

- ・ 25(OH)D<sub>3</sub> の用量が複数設定である 【55、50】 【追 3-d】、【52】 は (1) 吸収の項に「吸収・代謝」として

・25(OH)D<sub>3</sub>の用量が単用量の【43】【44】【56】【51】は（４）代謝の項に「吸収・代謝」として記載しています。

⑥ 吸収・代謝（ヒト）（Barger-Lux ら（1998））

健康人（男性（平均28±4歳）116名）を対象に、表7のような摂取群を設定し、ビタミンD<sub>3</sub>を8週間、25(OH)D<sub>3</sub>を4週間、又は1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>を2週間、カプセルで摂取させる比較試験が実施されている。

その結果、血清中のビタミンD<sub>3</sub>、25(OH)D<sub>3</sub>及び1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の濃度の変化量は表7のとおりであった。（参照53）【52】

表7 血清中のビタミンD<sub>3</sub>、25(OH)D<sub>3</sub>及び1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の濃度変化量<sup>注1</sup>

| 摂取群                                  |                 | ビタミンD <sub>3</sub><br>(nmol/L) |         | 25(OH)D <sub>3</sub><br>(nmol/L) |         | 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub><br>(pmol/L) |        |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------|----------------------------------|---------|--------------------------------------------------|--------|
| 投与前値 <sup>注2)</sup>                  |                 | 8 (4-10)                       |         | 67±25                            |         | 92±19                                            |        |
| 供与物質                                 | 摂取量<br>(µg/day) | 被験者数                           | 変化量     | 被験者数                             | 変化量     | 被験者数                                             | 変化量    |
| ビタミンD <sub>3</sub>                   | 25              | 13                             | +12.8*  | 13                               | +28.6*  | 13                                               | -5.5   |
|                                      | 250             | 10                             | +136.6* | 11                               | +146.1* | 11                                               | +2.0   |
|                                      | 1,250           | 14                             | +882.7* | 14                               | +643.0* | 14                                               | -10.8  |
| 25(OH)D <sub>3</sub>                 | 10              | 7                              | -0.4    | 13                               | +40.0*  | 13                                               | +11.3  |
|                                      | 20              | 6                              | -2.2    | 14                               | +76.1*  | 14                                               | +2.9   |
|                                      | 50              | 4                              | -2.0    | 14                               | +206.4* | 14                                               | +7.4   |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 0.5             | 5                              | 0.0     | 12                               | -6.7    | 12                                               | +10.2* |
|                                      | 1               | 4                              | -2.0    | 13                               | -3.3    | 13                                               | +46.1* |
|                                      | 2               | 6                              | +0.4    | 12                               | -4.4    | 12                                               | +60.2* |

注1) 摂取前と摂取後の血清中濃度差平均値を示した。

注2) ビタミンD<sub>3</sub>は中央値（四分位範囲）、そのほかは平均値±標準偏差。

注3) \*は、有意差があることを示している。

松井専門委員：

この知見では投与期前の全被験者の血清中ビタミンD<sub>3</sub>、25(OH)D<sub>3</sub>、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度が記載されていると思います。投与群別のデータはないようですが、少なくとも全被験者の投与期前の血清中濃度を示した方が良いと思います。

事務局より：

表中に、投与前の血清中濃度を追記しました。

⑦ 吸収（ヒト）（Cashman ら（2012））

健康成人（白人男女、50 歳以上（平均  $57.2 \pm 6.3$  歳）、56 名）に、プラセボ、ビタミン D<sub>3</sub>（20 µg/日）又は 25(OH)D<sub>3</sub>（7 µg/日又は 20 µg/日）を 1 日 1 回、10 週間、カプセルで経口投与して血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 8 のとおりであった。（参照54）  
【54】

表 8 血清 25(OH)D 濃度（nmol/L）の変動（平均値±標準偏差）

| 試験群<br>(摂取量)                      | 被験者数           | 血清 25(OH)D 濃度（nmol/L） |           |            |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------|------------|
|                                   |                | 試験開始前                 | 試験 5 週目   | 試験 10 週目   |
| プラセボ                              | 16（男性/女性：6/10） | 42.7±12.6             | 39.7±11.1 | 41.2±11.1  |
| ビタミン D <sub>3</sub><br>(20 µg/日)  | 13（男性/女性 5/8）  | 49.7±16.2             | 64.1± 9.5 | 69.0± 8.7  |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(7 µg/日)  | 14（男性/女性：7/7）  | 42.5± 8.9             | 60.8± 8.1 | 70.7± 9.9  |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(20 µg/日) | 12（男性/女性：7/5）  | 38.2± 9.9             | 98.1±20.5 | 134.6±26.0 |

#### ⑧ 吸収（ヒト）（Navarro-Valverde ら（2016））

ビタミン D 欠乏状態の骨粗鬆症患者（女性、平均  $67 \pm 6$  歳（閉経後）、40 名、ビタミン D 濃度  $37.5 \pm 5$  nmol/L、血清 25(OH)D 濃度  $38.7 \pm 4.2$  nmol/L）を 10 名ずつ 4 群に割り振り、それぞれビタミン D<sub>3</sub>（20 µg/日）又は 25(OH)D<sub>3</sub>（20 µg/日、266 µg/週又は 266 µg/2 週）を 12 か月間経口投与して 6 か月目及び 12 か月目に血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為割付け並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 9 のとおりであった。（参照55）  
【53】

表 9 ビタミン D<sub>3</sub>（20 µg/日）又は 25(OH)D<sub>3</sub> 反復投与における血清 25(OH)D 濃度

| 試験群<br>(投与量)                      | 被験者数 | 血清 25(OH)D 濃度（nmol/L） |            |            |
|-----------------------------------|------|-----------------------|------------|------------|
|                                   |      | 試験開始前                 | 試験 6 か月目   | 試験 12 か月目  |
| ビタミン D <sub>3</sub><br>(20 µg/日)  | 10   | 40.5±4.7              | 80.0± 2.0  | 86.2±23.7  |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(20 µg/日) | 10   | 37.2±4.2              | 161.0±21.7 | 188.0±24.0 |
| 25(OH)D <sub>3</sub>              | 10   | 38.0±3.7              | 213.5±80.0 | 233.0±81.2 |

|                                      |    |          |            |            |
|--------------------------------------|----|----------|------------|------------|
| (266 µg/週)                           |    |          |            |            |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(266 µg/2 週) | 10 | 39.5±4.0 | 164.5±41.7 | 210.5±22.2 |

# ⑨ 吸収・代謝（ヒト）（Vaes ら（2018））

健常人（男女、65 歳以上、59 名（1 群 14～16 名））を対象として、表 10 のような群を設定し、ビタミン D<sub>3</sub> を 20 µg/日又は 25(OH)D<sub>3</sub> を 5、10 及び 15 µg/日の用量でそれぞれ 24 週間、カプセルで経口摂取させ、血清 25(OH)D<sub>3</sub> 及び代謝物 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及び 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度を測定する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施されている。

表 10 用量設定

| 供与物質                 | 用量設定    | 試験完了被験者 |
|----------------------|---------|---------|
| ビタミン D <sub>3</sub>  | 20 µg/日 | 14 名    |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 5 µg/日  | 14 名    |
|                      | 10 µg/日 | 15 名    |
|                      | 15 µg/日 | 16 名    |

その結果、血清 25(OH)D 濃度及び代謝物 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 並びに 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の変動は表 11 及び表 12 のとおりであった。（参照56）【追 2 1-③】

表 11 ビタミン D<sub>3</sub> 又は 25(OH)D<sub>3</sub> 反復投与における血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度

| 試験群（投与量）                       | 被験者数 | 血清 25(OH)D 濃度（nmol/L） |                    |
|--------------------------------|------|-----------------------|--------------------|
|                                |      | 試験開始前                 | 試験終了時 <sup>注</sup> |
| ビタミン D <sub>3</sub> （20 µg/日）  | 14   | 37.7±7.0              | 71.6（63.2～80.0）    |
| 25(OH)D <sub>3</sub> （5 µg/日）  | 14   | 43.4±15.8             | 52.2（44.4～60.2）    |
| 25(OH)D <sub>3</sub> （10 µg/日） | 15   | 38.3±10.5             | 88.7（81.4～96.1）    |
| 25(OH)D <sub>3</sub> （15 µg/日） | 16   | 38.6±12.9             | 109.9（82.1～117.2）  |

注）値は予想平均値、括弧内は値範囲を示している。

表 12 ビタミン D<sub>3</sub> 又は 25(OH)D<sub>3</sub> 反復投与における血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及び血清 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度

| 試験群<br>（投与量）                     | 血清 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度（pmol/L） |                      | 血清 24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度（nmol/L） |                     |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
|                                  | 試験開始前                                              | 試験終了時 <sup>注</sup>   | 試験開始前                                               | 試験終了時 <sup>注</sup>  |
| ビタミン D <sub>3</sub><br>（20 µg/日） | 79.3±17.2                                          | 92.4<br>（81.1～103.7） | 5.5±2.1                                             | 15.4<br>（12.8～17.0） |
| 25(OH)D <sub>3</sub>             | 68.0±19.2                                          | 85.8                 | 7.9±3.8                                             | 9.5                 |

|                                   |           |                      |         |                     |
|-----------------------------------|-----------|----------------------|---------|---------------------|
| (5 µg/日)                          |           | (75.0～ 93.6)         |         | ( 7.0～12.1)         |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(10 µg/日) | 77.5±22.2 | 79.3<br>(69.3～ 89.3) | 6.2±3.0 | 18.6<br>(16.3～20.9) |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(15 µg/日) | 79.4±19.6 | 92.0<br>(82.1～102.0) | 6.6±2.8 | 27.2<br>(24.9～29.5) |

注) 値は予想平均値、括弧内は値範囲を示す

血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は、全ての投与群で投与 1 か月において試験開始前と比較して有意に高かった。その後も 25(OH)D<sub>3</sub> の 5 µg 投与群を除いて 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は増加し、投与終了時には、25(OH)D<sub>3</sub> の 10 及び 15 µg 投与群の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度はビタミン D<sub>3</sub> 20 µg 投与群よりも高値であった。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度は、全ての投与群で増加したが、試験終了時まで投与群間で有意な差はみられなかった。24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度は全ての投与群で増加し、25(OH)D<sub>3</sub> 値との間に関連が認められた R<sup>2</sup>=0.83)。

## ○ 吸収（総説）（Quesada-Gomez ら（2018））

松井専門委員：

Quesada-Gomez ら（2018）【追 2 1-⑤】も記載すべきです。総説ですので入れる場所は要検討です。

事務局より：

Quesada-Gomez ら（2018）【追 2 1-⑤】について、追記予定です。

## ⑩ 吸収（腎疾患患者）

事務局より：

第 11 回 WG において、Petkovich ら（2015）【追 2-a】については、慢性腎臓病の患者に単回投与したものであるが、添加物として有疾患者も摂取する可能性がゼロではないことなどから、評価書に記載することとし、健常者のデータではないことが分かるようにまとめることとされました。

以下 a. ～ c. に、腎疾患患者についての記載を集約しました。

### a. 吸収・代謝（慢性腎臓病（CKD）患者）（Petkovich ら（2015））<sup>13</sup>

CKD ステージ 3～4 の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者（性別及び年齢不明、ビタミン D 不足状態（血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL（75 nmol/L）未満、29 名）を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> を 448 µg 単回静脈内投与する

群、及び 25(OH)D<sub>3</sub> の徐放製剤<sup>16</sup>450 µg 又は 900 µg を空腹時に単回経口投与（90 µg/カプセルを 5 又は 10 カプセル投与）する群を設定し、血清 25(OH)D 濃度及び代謝物の濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の T<sub>max</sub> は、静脈内投与群、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群で、それぞれ 0.5、13.1 及び 13.6 時間であった。また、投与前の血清 25(OH)D 濃度で補正後の C<sub>max</sub> は、静脈内投与群、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群で、それぞれ 110.3、6.9 及び 14.2 ng/mL（275、17 及び 35 nmol/L）であった。

血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度については、静脈内投与群では急速に上昇し、投与 6 時間後には 13 pg/mL（31 pmol/L）上昇した。一方で、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群では、漸増し、48 時間後までには最高で約 3 及び 7 pg/mL（7 及び 17 pmol/L）上昇した。

血清 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度については、静脈内投与群では時間経過に伴い増加し、投与 2 週間後までに投与前より 1.0 ng/mL 上昇し、投与 42 日後も高値を維持していた。450 µg 経口投与群では投与前値付近の値を維持したが、900 µg 経口投与群では前値より約 0.2 ng/mL 上昇傾向にあった。

Petkovich ら（2015）は、後述のラットを用いた試験（II. 1.（5）②）の結果も踏まえ、25(OH)D<sub>3</sub> の静脈内投与によって血清 25(OH)D 濃度が急激に増加し、血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度も増加したが、このために CYP24A1 及び FGF23 が誘導されるため、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の上昇は抑制されたと示唆されるとしている。（参照57）【追 2-a】

事務局より：

第 10 回 WG 資料では「その他」の項に記載していた、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度、血清 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度、血漿 PTH 濃度に関する記述も本項に移動しています。

## b. 吸収（審査報告書：健常人・CKD 患者）（FDA CDER（2016））<sup>13</sup>

<第 1 相試験（健康成人が対象）>

健康成人（性別及び年齢不明、各群 10 名）に 25(OH)D<sub>3</sub> を単回静脈内投与（448 µg）する群及び 25(OH)D<sub>3</sub> 徐放製剤を単回経口投与（900 µg（90 µg/カプセルを 10 カプセル））する群を設定又はして 25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態を調べる臨床第一相試験が実施されている。

その結果、25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータは表 13 のとおりであり、絶対的バイオアベイラビリティは約 25%であったとされている。（参照58）

【追 1-a-⑩（p20～）】

<sup>16</sup> 12 時間以上の徐放期間を確認したとされている

表 13 25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータ

| 評価項目                                 | 900 µg 経口投与群（徐放製剤）           | 448 µg 静脈内投与群                   |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL)<br>(nmol/L) | 35.87±39.39<br>(89.53±98.31) | 133.65±20.793<br>(333.57±51.90) |
| t <sub>max</sub> (時間)                | 21.00                        | 0.167                           |
| t <sub>1/2</sub> (日)                 | 11.28±8.96                   | 11.00±3.43                      |

注) 摂取前の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度で補正後。t<sub>max</sub> は中央値。他のパラメータは平均値±SD

< 第 2 相試験（患者が対象） >

CKD ステージ 3～4 の SHPT 患者（性別及び年齢不明、各群 12～29 名）に 25(OH)D<sub>3</sub> 徐放製剤を 0（対照群）、30、60、90 µg/日の用量で 6 週間反復経口投与する試験が実施されている（第 2 相試験）。

その結果は、薬物動態パラメータは表 14 のとおりであったとされている。（参照 58）【追 1-a-⑩（p22～第 II 相試験（CTAP101-CL-2008））】

表 14 25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータ

| 用量 (µg/日)                                       | 0                         | 30                                | 60                                 | 90                |
|-------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| 対象者数                                            | 29                        | 12                                | 16                                 | 14                |
| AUC <sub>0-6wk</sub><br>(ng・h/mL)<br>(nmol・h/L) | 9.19±22.62<br>(22.9±56.5) | 689.15±238.14<br>(1720.04±594.37) | 1447.80±360.22<br>(3613.54±899.07) | 非公表               |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)<br>(nmol/L)            | 3.58±3.61<br>(8.94±9.01)  | 27.75±8.21<br>(69.26±20.49)       | 60.33±18.97<br>(150.58±47.35)      | 平均 86<br>(平均 214) |
| t <sub>max</sub> (日)                            | 34.97±30.79               | 37.75±10.41                       | 41.13±5.24                         | 非公表               |
| t <sub>1/2</sub> (日)                            | —                         | 25.32±13.98                       | 32.67±8.59                         | 非公表               |

注) 摂取前の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度（16～20 ng/mL（40～50 nmol/L）で補正後

平均値±標準偏差 —：記載なし

< 第 3 相試験 >

CKD ステージ 3～4 であり、かつ血清 25(OH)D 濃度が 25～75 nmol/L の SHPT 患者（性別及び年齢不明、対照群 144 名、25(OH)D<sub>3</sub> 徐放製剤投与群 285 名）を対象に、プラセボ又は 25(OH)D<sub>3</sub>、30～60 µg を 1 回/日、就寝時に 26 週間経口投与する無作為割り付け二重盲検並行群間比較試験が実施されている（第 3 相試験）。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値について、25(OH)D<sub>3</sub> 投与群で漸増し、投与開始 20～26 週間後には約 65 ng/mL（163 nmol/L）でプラトーに至った。一方で、対照群では投与期間を通して血清 25(OH)D 濃度は 30 ng/mL（75 nmol/L）未満であった。（参照 21、59、54）【追 1-a-④ p15、

追 1-a-⑥ p47、54】

上記の第2相試験及び第3相試験の結果を用いた母集団薬物動態解析の結果、CKD患者における血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度の半減期は約25日であり、約8～9週間後に定常状態に達するとされている。また、動態及び活性に影響を与える因子が解析されているが、年齢、性、人種、体重、CKDの状態、eGFRは定常状態における血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度に臨床的に有意な影響を与えないとされている。(参照20、21)【追 1-a-③ 12.3 Pharmacokinetics ; 追 1-a-④ p7】

#### c. 吸収（腎臓移植を受けた患者）(Barros ら (2016))

腎臓移植を受けた患者（18歳以上、男女、168名）に25(OH)D<sub>3</sub>液剤を266 µg/月（平均55.5歳、男性42名、女性30名）又は266 µg/2週（平均57.3歳、男性67名、女性29名）6か月間経口摂取させて投与前後の血清25(OH)D値を測定する試験が実施されている。

その結果、血清25(OH)D濃度の平均値は、25(OH)D<sub>3</sub>266 µg/月摂取群では投与前の14 ng/mL (35 nmol/L) から、投与後の30 ng/mL (75 nmol/L) に上昇した。また、25(OH)D<sub>3</sub>266 µg/2週摂取群では投与前の14 ng/mL (35 nmol/L) から、投与後の39 ng/mL (98 nmol/L) に上昇した。両群ともにeGFR値と血清25(OH)D濃度上昇程度の関連は認められなかった。(参照60)【追 2-b】

#### ⑦⑪ 吸収（総説（評価書））(EFSA FEEDAP パネル (2005))

25(OH)D<sub>3</sub>はビタミンDの通常の代謝物であり、食事中の25(OH)D<sub>3</sub>は体内で生成される25(OH)D<sub>3</sub>と同様に代謝されると考えられる。ヒト又は動物における複数の研究によれば、ビタミンDは主にリンパに吸収されるが、より極性の高い25(OH)D<sub>3</sub>は、生理学的濃度の範囲においては、空腸から門脈へより迅速かつ効率的に吸収される (Thompsonら (1966)、Blomstrand and Forsgren (1976)、Sitrinら (1982)、Maislos and Shany (1987))。ビタミンD摂取量の増加（25及び100 µg）により、用量依存的に血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度は増加したが、いずれの用量においても2～3か月後に血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度は定常状態に達した (Viethら (2001))。血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度は、吸収及びビタミンDからの生成並びに排泄のバランスに依存しており、ビタミンDの摂取量に変動があっても（1日~~あ~~当たり25～250 µg）、75～200 nmol/Lの範囲で維持されている。このことから、体内の恒常性を維持するための機構が存在し、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度を調整していることが示唆される。(参照42)【47】

#### ⑧⑫ 吸収・分布（総説）(食品添加物公定書解説書 第98版 (20072019))

ビタミン D<sub>3</sub> は小腸から速やかに吸収され、その際デオキシコール酸の存在が必要となる。肝機能の低下により吸収が損なわれ、消化管の機能低下によって吸収が悪くなる。吸収されたビタミン D<sub>3</sub> は α-グロブリンと結合して体内を循環し、~~ラットでは~~19～25 時間の半減期で血液中から消失するが、~~ラットの~~脂肪組織には 6 か月以上も蓄積される。(参照61) 【s19s32】

事務局より：

最新の食品添加物公定書解説書 第9版を参照しました。

#### ⑨⑬ 吸収・分布（総説）（ビタミン総合事典（2011））

小腸から吸収された食物由来のビタミン D<sub>3</sub> は、特異的結合タンパク質であるビタミン D 結合タンパク質（DBP）に結合して、肝臓に運ばれる。

通常、血液中の 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度（20～60 nM）は、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度（40～120 pM）の 500 倍である。(参照62) 【s18】

#### ⑩⑭ 吸収（総説（評価書））（IOM（2011））

食事由来のビタミン D は、他の食事由来の脂肪とともに小腸で吸収される（Haddad ら（1993）、Holick（1995））。胆汁酸及び膵リパーゼに依存してビタミン D の吸収効率は変化する（Weber（1981、1983））。すなわち、胆汁酸が脂質を乳化し、膵リパーゼが~~脂質を~~トリグリセリド~~（を）~~モノグリセリド~~を含む）~~と遊離脂肪酸に加水分解して、脂質含有ミセルが形成され、その中にビタミン D が取り込まれ、そのミセルと共にビタミン D は腸細胞に拡散して取り込まれる。なお、胆汁酸分泌量の減少又は膵臓機能の低下に伴い、ビタミン D の吸収は有意に減少する（Thompson ら（1966）、Blomstrand and Forsgren（1967）、Compston ら（1981））。

小腸から吸収されたビタミン D は、主にリンパ行性に全身に循環するカイロミクロンに取り込まれて運ばれるが、一部は DBP と結合して門脈系を通して肝臓に直接運ばれる

~~ビタミンD含有カイロミクロンは、リポタンパク質リパーゼを特に高発現している脂肪組織や骨格筋の細胞外で加水分解される。ビタミンDは当該組織に取り込まれるほか、DBPと結合して肝臓に輸送される。~~（参照 34）【31】

#### ⑪⑮ 吸収（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

食物中のビタミン D は、主に遠位小腸から、ビタミン D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub> の区別なく吸収され、吸収効率は一般的に 55～99%（平均 78%）である（Thompson ら（1966）、Lo ら（1985）、Jones（2014）、Borel ら（2015）、Reboul（2015））。

ビタミン D は胆汁酸塩の存在下及び食事由来の脂肪が小腸内腔に存在するときにより吸収されやすい。食品成分の影響についての報告は少なく、明らかではない（Borel ら（2015））。年齢はビタミン D の吸収率に影響を与えないこと

が示唆されている (Borel ら (2015))。腸管から吸収されたビタミン D はカイロミクロンに取り込まれ、リンパ行性に全身を循環する (Jones (2013))。  
(参照63) 【s16】

④②①⑥ 吸収 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2018))

正期産児を対象とした試験においては、口腔胃管によって供給されたビタミン D<sub>2</sub> は、生後 1 日又は 10 日以上乳児のいずれでもよく吸収され、1 日齢から 10 日齢以上の乳児はビタミン D<sub>2</sub> をよく吸収し、胆汁酸塩分泌の増加のため、その吸収効率は成長に伴い上昇していた (Hollis ら (1996))。25(OH)D の C3 エピマー (3-epi-25(OH)D) は、幼児で測定された総血清 25(OH)D 濃度の最大約 40% を占める可能性がある (Stepman ら (2011)、Ooms ら (2016))。乳児期の高濃度の 3-epi-25(OH)D は、おそらく胎児期に蓄えられたのではなく出生後の形成によるものである (Bailey ら (2014))。

胎児は、25(OH)D を合成できないため、経胎盤移行に依存している。25(OH)D は胎盤を介して胎児に輸送され、そこで 1,25(OH)<sub>2</sub> または 24,25(OH)<sub>2</sub>D に変換される (Paulson and DeLuca (1986)、Salle ら (2002)、Kovacs (2008)、Dror and Allen (2010)、Shin ら (2010)、Young ら (2014))。 (参照 36) 【s15 追 5-g】

松井専門委員：

「ビタミン D<sub>2</sub> をよく吸収し」は、誤解を招く表現でしょう

Vitamin D from foods is absorbed throughout the small intestine with an efficiency varying generally between 55 and 99% and with no discrimination between vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>

また、ほとんど vitamins D<sub>2</sub> に関する記述がないのに幼児だけ示すことはいかがでしょうか？

もしこの知見を引用するなら

The 3-epi-25(OH)D may represent up to about 40% of total serum 25(OH)D concentration measured in young infants.

High 3-epi-25(OH)D concentrations in infancy are probably due to postnatal formation rather than foetal stores (Bailey et al., 2014).

The foetus cannot synthesise 25(OH)D and therefore relies on placental transfer.

25(OH)D is transported via the placenta to the foetus and also converted there to 1,25(OH)<sub>2</sub>D or 24,25(OH)<sub>2</sub>D.

あとはそれほど成人とは変わらないと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、加筆、修正しました。

⑬ ~~吸収・分布（ニワトリ）（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）で引用）（Bar ら（1980））~~  
~~鶏（1 日齢、雄）に 14 日間ビタミン D<sub>3</sub> 欠乏飼料を投与後、<sup>3</sup>H 標識ビタミン D<sub>3</sub> 又は <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> を 6 日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し放射活性を測定した。~~  
~~その結果、ビタミン D<sub>3</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub> はそれぞれ投与量の 66.5±3.3 及び 83.6±2.1% が吸収されたとされている。（参照 38）【26】~~

事務局より：

第 11 回 WG において、ニワトリの試験【26】については、ヒトの食品健康影響評価に資する情報があるか確認し、なければ記載しないこととされたため、確認の上、削除しました。

〔第 11 回 WG 時の記載〕

事務局より：

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）【26】で記載されている以下の知見について、記載の理由のため、評価書に記載しない案としていますが、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。

- ・ **吸収・分布（ブタ）**：25(OH)D<sub>3</sub> を被験物質として用いていない試験のため
- ・ **吸収・分布（ヒツジ）**：複胃の反芻動物のヒツジにおける試験成績のため  
経口投与以外の投与経路による成績のみのため

伊吹専門委員：

ヒツジの試験について、主に筋肉内、静脈内投与の研究なので記載しなくていいのかと思いますが、記載するなら、次項の分布の箇所のように参考資料でいいかと思います。

松井専門委員：

以下は不要だと思います。

柴田専門委員：

ヒトのデータがあるので、記載する必要はないと思います。

事務局より：

下記について、記載しないことでよろしいでしょうか。

石見専門委員：

記載しなくとも良いと考えます。

【記載する場合の文案】

○ **吸収・分布（ブタ）**（EMEA（1998）（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)で引用)

ブタ(性別、頭数等不明)にビタミンD<sub>3</sub>を1か月間混餌投与(0、2.25、8.75又は6,250 µg/頭/日。摂取量(µg/kg体重)及びブタの体重は不明)する試験が実施されている。

その結果、最終投与後の血液中のビタミンD<sub>3</sub>濃度は、それぞれ0.0065、0.0083、0.013又は58.43 µg/mLとなり、その4週間後では、それぞれ0.0070、0.0055、0.0088又は0.051 µg/mLとなった。さらに6,250 µg/頭/日投与群では、12週間後に0.016 µg/mLとなった。

○ 吸収・分布(ヒツジ)(EMA(1998)(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)で引用))

ヒツジ(性別、頭数等不明)にビタミンD<sub>3</sub>を筋肉内投与(25、250又は2,500 µg/kg体重)する試験が実施されている。

その結果、25 µg/kg体重投与群では、投与後6日間の血漿中ビタミンD<sub>3</sub>濃度は、0.004~0.005 µg/mLであった。

ヒツジ(性別、頭数等不明)にビタミンD<sub>3</sub>を単回経口又は筋肉内投与(2,500~3,125 µg/kg体重)する試験が実施されている。

その結果、投与1日後のビタミンD<sub>3</sub>の血漿中濃度は0.007~0.008 µg/mL、その後漸減し投与15日後には0.004~0.005 µg/mLであった。

ヒツジ(性別、頭数等不明)にビタミンD<sub>3</sub>を単回静脈内投与(1,000~1,250 µg/kg体重)する試験が実施されている。

その結果、投与1、5及び20日後の血漿中25(OH)D<sub>3</sub>濃度は、それぞれ1.47、0.30及び0.04 µg/mLであったとしている。

ヒツジ(性別、頭数等不明)に25(OH)D<sub>3</sub>を単回静脈内投与(1,000~1,250 µg/kg体重)する試験が実施されている。

その結果、投与1、5及び20日後の血漿中25(OH)D<sub>3</sub>濃度は、それぞれ0.60、0.40及び0.030 µg/mLであったとしている。

ヒツジ(性別、頭数等不明)に[<sup>3</sup>H]ビタミンD<sub>3</sub>を単回筋肉内投与(50 µCi)する試験が実施されている。

その結果、投与3日後の血漿中放射活性は、全て[<sup>3</sup>H]25(OH)D<sub>3</sub>によるものだった(検出濃度不明)。

1

[第11回WG時の記載]

事務局より：

次の⑭、⑮は医薬品の添付文書及び審査報告書を参照した記述です。徐放製剤を用いた試験成績が含まれますが、評価書に記載するか、記載した場合の扱いについてご検討ください。(下記は記載する場合の案です)

伊吹専門委員：

記載する場合、徐放カプセルの胃腸内での放出速度などの基本情報が分かっているか書いて方がいいと思います。

松井専門委員：

25(OH)DとビタミンD<sub>3</sub>の動態の相違を示す知見は重要ですが、以下は単回投与ですので、基本的には動態で掲載する必要はないと思います。

ただし、糖尿病患者では半減期が長い⑭、年齢、性、人種、体重、糖尿病の状態、eGFRは動態に有意な影響を与えなかった⑮、は下位集団における影響を言及する上で使えるかも

しません。

柴田専門委員：

慢性腎臓病ステージ 3～4 の患者のデータの記載は不要であると思います。許可された場合の対象者は健康な個人で、正常な生育に必要なビタミン D の不足を予防するために使用されますので不要だと思います。

事務局より：

腎疾患を有するヒトについての参考資料として、次のような事項は記載し、他の知見は削除することによろしいでしょうか。(削除部分を網掛け)

- ・健康なヒト（単回投与）及び患者（反復投与）での半減期  
【第 I 相試験（CTAP101-CL-1011）】  
【第 II 相試験（CTAP101-CL-2008）】
- ・年齢、性別、人種及び CKD のステージ（3 又は 4）が 25(OH)D 濃度に有意な影響を与えなかったこと  
【第 II 相試験（CTAP101-CL-2008）】（重複）

また、⑤ 吸収（ヒト）（Petkovich ら（2015））も対象は慢性腎臓病の患者で、単回摂取（投与）の試験ですが、評価書案に記載は必要でしょうか。

石見専門委員：

今回の申請は添加物としての 25(OH)D でするので、健常人のみが摂取するとは限らないことから、腎疾患を有するヒトのデータも参考程度でも記載したほうが良いと考えます。

#### ~~⑭ 吸収（Rayaldee 医薬品添付文書（2016））~~

~~25(OH)D は大部分が血漿タンパク質と結合している（98%以上）。健康なヒトを対象に、Rayaldee（徐放カプセル）として単回経口摂取させた場合の平均分布容積は 8.8 L であった。また、慢性腎臓病ステージ 3～4 の患者に反復経口摂取させた場合の平均分布容積は 30.1 L であった。~~

~~母集団薬物動態解析によれば、年齢、性別、人種及び CKD のステージ（3 又は 4）は、Rayaldee 摂取後の定常状態における 25(OH)D 濃度に有意な影響を与えなかった。~~

~~25(OH)D の半減期は、健康なヒトに Rayaldee として単回経口摂取させた場合は約 11 日、また、慢性腎臓病ステージ 3～4 の患者に投与した場合は約 25 日であった。~~

~~25(OH)D<sub>2</sub>が僅かに乳汁中に移行することを示唆する報告が存在する。（参照 20）【追 1-a-③】~~

事務局より：

医薬品添付文書の記載は、各試験の結果と重複するため、削除しました。

#### ~~⑮⑰~~ 吸収（審査報告書）（FDA CDER（2016））<sup>13</sup>

事務局より：

第 11 回 WG において、患者を対象とした試験については、患者を対象としたことがはっきり分かるように評価書に記載することとされたため、⑩吸収（腎疾

患患者) に集約しました。

また、第 11 回 WG において、FDA の審査報告書に記載の非臨床試験の結果は、食品健康影響評価に必要であれば評価書に記載することとされました。評価に特に必要でない場合は、下記の非臨床試験の結果は削除予定です。

ヒト又は動物を対象に、毒性試験における 25(OH)D<sub>3</sub> の血中動態を測定する以下のような試験が実施されたとされている。(参照 21、64、57) 【追 1-a-④、追 1-a-⑧、追 1-a-⑩】

【第 I 相試験 (CTAP101-CL-1011)】

—Rayaldee (徐放製剤) の単回経口投与時の動態の検討を目的として、健康成人 (各群 10 人) に 25(OH)D<sub>3</sub> を徐放製剤として単回経口摂取 (900 µg (90 µg/カプセルを 10 カプセル) /回) させる又は単回静脈内投与 (448 µg/回) する試験が実施されている。

—その結果、25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータは表 4 のとおりであり、絶対的バイオアベイラビリティは約 25% であったとされている。【追 1-a-⑩ (p20～)】

表 7 25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータ

|                                            | 900 µg 経口摂取群<br>(Rayaldee)         | 448 µg 静脈内投与群                       |
|--------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)<br>(nmol・h/L) | 6,891.8±6,679.0<br>(17,201±16,670) | 13,584.0±3,908.4<br>(33,904±97,549) |
| AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)<br>(nmol・h/L) | 9,418.0±9,410.6<br>(23,506±23,488) | 17,735.1±5,249.4<br>(44,265±13,102) |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)<br>(nmol/L)       | 35.87±39.39<br>(89.53±98.31)       | 133.65±20.793<br>(333.57±51.90)     |
| t <sub>max</sub> (h)                       | 21.00                              | 0.167                               |
| t <sub>1/2</sub> (d)                       | 11.28±8.96                         | 11.00±3.43                          |
| Vd (L)                                     | 8.78±3.08                          | 9.74±2.02                           |
| CL (L/h)                                   | 0.0027±0.0063                      | 0.0028±0.0093                       |

摂取前の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度で補正後。t<sub>max</sub> は中央値。他のパラメータは平均値±SD

【第 I 相試験 (CTAP101-CL-1016)】

—食事の影響の検討を目的として、健康な成人 (各群 24 名) に 25(OH)D<sub>3</sub> を Rayaldee (徐放製剤) として 10 時間の絶食後又は高脂肪高カロリー食の食後に単回経口摂取 (450 µg/回) させる試験が実施されている。

その結果、食後の血清 25(OH)D<sub>3</sub> の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、絶食後のそれらと

比べ、5 倍又は 3.5 倍であった。絶食後及び食後の  $T_{max}$  の中央値は 32 時間及び 11 時間であった。

なお、非臨床試験において、空腹時に Rayaldee 製剤の添加物のような脂溶性の成分が大量に存在する場合、ビタミン D 関連物質の吸収が阻害されることが報告されている。【追 1-a-⑩ (p27～)】

#### 【第 II 相試験 (CTAP101-CL-2008)】

Rayaldee (徐放製剤) の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的として、慢性腎臓病ステージ 3～4 の患者 (各群 12～29 人) に  $25(OH)D_3$  を徐放製剤として 6 週間経口摂取 (0 (対照群)、30、60、90  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) させる試験が実施されている。また、摂取終了 6 週間後まで観察している。

その結果は、薬物動態パラメータは表 5 のとおりであったとされている。ばく露量は投与量に相関していた。

母集団薬物動態解析の結果、慢性腎臓病患者における血清  $25(OH)D_3$  の半減期は約 25 日、平均分布容積は 30.1 L であり、約 8～9 週間後に定常状態に達したとされている。また、動態及び活性に影響を与える因子が解析されているが、年齢、性、人種、体重、糖尿病の状態、 $eGFR$  は動態に有意な影響を与えなかったとされている。【追 1-a-⑩ (p22～)】

表 8  $25(OH)D_3$  の体内動態パラメータ

| 用量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )                                                                                 | 0                                       | 30                                              | 60                                               | 90                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| 対象者数                                                                                                          | 29                                      | 12                                              | 16                                               | 14                |
| $AUC_{0-6\text{wk}}$<br>( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )<br>( $\text{nmol} \cdot \text{h}/\text{L}$ ) | $9.19 \pm 22.62$<br>( $22.9 \pm 56.5$ ) | $689.15 \pm 238.14$<br>( $1720.04 \pm 594.37$ ) | $1447.80 \pm 360.22$<br>( $3613.54 \pm 899.07$ ) | 非公表               |
| $C_{max}$ ( $\text{ng}/\text{mL}$ )<br>( $\text{nmol}/\text{L}$ )                                             | $3.58 \pm 3.61$<br>( $8.94 \pm 9.01$ )  | $27.75 \pm 8.21$<br>( $69.26 \pm 20.49$ )       | $60.33 \pm 18.97$<br>( $150.58 \pm 47.35$ )      | 平均 86<br>(平均 214) |
| $t_{max}$ (d)                                                                                                 | $34.97 \pm 30.79$                       | $37.75 \pm 10.41$                               | $41.13 \pm 5.24$                                 | 非公表               |
| $t_{1/2}$ (d)                                                                                                 | =                                       | $25.32 \pm 13.98$                               | $32.67 \pm 8.59$                                 | 非公表               |

摂取前の血清  $25(OH)D_3$  濃度 (16～20  $\text{ng}/\text{mL}$  (40～50  $\text{nmol}/\text{L}$ ) で補正後。  
平均値  $\pm$  標準偏差 —: 記載なし。

#### 【イヌを用いた試験】

ビーグル犬 (3 頭/群) に  $25(OH)D_3$  を徐放製剤 (25、50、100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) を単回経口投与して、そのほかの投与形態 (速放製剤 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) 又は徐放製剤 (25、50、100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) 経口又は静脈内投与 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) と血中動態を比較評価する試験が実施されている。

その結果、臨床症状、体重及び臨床病理学検査について、投与に関係した所

見は認められなかった。また、全身ばく露量徐放製剤の AUC は、25 µg/kg 体重投与群と 50 µg/kg 体重投与群との間では用量に伴って増加相関性が認められたが、50 µg/kg 体重投与群と 100 µg/kg 体重投与群との間では増加は認められなかった。また、同用量 (50 µg/kg 体重) での投与形態の違いによる比較でばく露量は、静脈内投与群、速放製剤投与群、徐放製剤投与群の順にばく露量は小さくなった。り、血中濃度がピークに達したの T<sub>max</sub> は、徐放製剤経口投与群で投与後 8 時間後、速放製剤経口投与群で投与後 4 時間後、静脈内投与群で投与後 0.25 時間後であった。【追 1-a-⑧ (p27～)】

#### [マウスを用いた試験]

CD-1 マウス (雄、匹数不明) に 25(OH)D<sub>3</sub> を単回、経口投与 (100 µg/kg 体重)、皮下投与 (100 µg/kg 体重) 又は静脈内投与 (100 µg/kg 体重) する試験が実施されている。

その結果、全ての群において、25(OH)D<sub>3</sub> の血中濃度の T<sub>max</sub> は、全ての群において投与後 4 時間後であった。以降漸減した、AUC ばく露量は、静脈内投与群、皮下投与群、経口投与群の順に小さくなった。【追 1-a-⑧ (p28～)】

#### [ブタを用いた試験]

ブタ (Yucatan Swine、雄、3 頭/群) に 25(OH)D<sub>3</sub> を経口投与 (速放製剤又は徐放製剤。投与量不明) する試験が実施されている。

その結果、いずれの剤形でも血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の上昇が認められたが、徐放製剤では速放製剤と比べ、血中濃度の上昇が遅延し、相対的バイオアベイラビリティは小さくなった。【追 1-a-⑧ (p30～)】

#### [イヌを用いた試験]

ビーグル犬 (雄、3 頭/群) に 25(OH)D<sub>3</sub> を 14 日間経口投与 (速放製剤 (3.0 µg/kg 体重/日) 又は徐放製剤 RAYALDEE (1.5、3.0、4.5 µg/kg 体重/日)) する試験が実施されている。なお、3.0 µg/kg 体重/日徐放製剤投与群では、連日投与及び隔日投与 (3 回/週) が実施されている。

その結果、徐放製剤投与群の全身ばく露量は同量の速放製剤投与群の 60% であり、連日投与群の全身ばく露量は 3 回/週投与群に比べ大きかった。【追 1-a-⑧ (p31)】

## (2) 分布

### ① 分布 (ヒト) (Shieh ら (2017))<sup>49</sup>

事務局より：

Shieh ら (2017) 【51】については、血清中 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度に関する情報が

あるので、(2) 分布から (3) 代謝に移動しました。

血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満の健康成人<sup>17</sup>を対象に、  
25(OH)D<sub>3</sub>又はビタミン D<sub>3</sub>を 16 週間経口摂取 (25(OH)D<sub>3</sub> 20 µg/日又はビタミン  
D<sub>3</sub> 60 µg/日) させる無作為割付け並行群間比較試験が実施され、摂取前後  
の血清中の総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度が測定されている。  
その結果は表 7 のとおりであった。(参照65) 【51】

表 7 血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度

| 供与物質<br>(被験者数)                 | 血清 25(OH)D                     | 摂取開始前                  | 摂取 16 週目                  |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(19 名) | 総 濃 度 ( ng/mL<br>(nmol/L))     | 16.2±3.7<br>(42.4±6.2) | 42.4±15.9<br>(105.8±39.7) |
|                                | 遊 離 型 濃 度 ( pg/mL<br>(pmol/L)) | 4.2±0.8<br>(11.7±2.5)  | 11.6±5.6<br>(29.0±14.0)   |
| ビタミン D<br>(16 名)               | 総 濃 度 ( ng/mL<br>(nmol/L))     | 17.0±2.5<br>(40.4±9.2) | 29.6±4.1<br>(73.9±10.2)   |
|                                | 遊 離 型 濃 度 ( pg/mL<br>(pmol/L)) | 4.7±1.0<br>(10.5±2.0)  | 7.8±1.9<br>(19.5±4.7)     |

平均±SD

## ②① 分布 (ヒト) (Mason ら (2011))

肥満又は肥満症の閉経後の女性 (50~75 歳、閉経後)、Body Mass Index  
(BMI) : 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m<sup>2</sup> 以上、  
米シアトル (北緯 47.6 度) 居住 439 名) を対象に、食事療法群 (118 名)<sup>18</sup>、  
運動療法群 (117 名)<sup>19</sup>、食事療法及び運動療法群 (117 名)<sup>20</sup>、非介入群 (対  
照群 ; 87 名)<sup>21</sup>に無作為に割付け、減量のための介入 (食事療法又は運動療法)  
を 1 年間行い、血清 25(OH)D 濃度が測定されている。

その結果、試験群ごとの血清 25(OH)D 濃度変化に有意差は認められなかつ  
たが、試験前に比べ体重が減少した 352 名のうち、減少程度が 5%未満、5~  
9.9%、10~14.9%及び 15%以上減少した<sup>21</sup>の女性では、血清 25(OH)D 濃度が平  
均でそれぞれ 2.1、2.7、3.3 及び 7.7 ng/mL (5.2、6.7、8.2 及び 19 nmol/L)  
上昇した。(参照66) 【s24】

<sup>17</sup> 25(OH)D<sub>3</sub>群の構成 : White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名  
ビタミン D<sub>3</sub>群の構成 : White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

<sup>18</sup> 構成 : Non-Hispanic white 85.6%、Non-Hispanic black 7.6%、Hispanic 1.7%、その他 5.1%  
試験開始時の BMI : 平均 31.1 kg/m<sup>2</sup>

<sup>19</sup> 構成 : Non-Hispanic white 83.8%、Non-Hispanic black 12.8%、Hispanic 1.7%、その他 1.7%  
試験開始時の BMI : 平均 30.7 kg/m<sup>2</sup>

<sup>20</sup> 構成 : Non-Hispanic white 85.3%、Non-Hispanic black 4.3%、Hispanic 4.3%、その他 6.0%  
試験開始時の BMI : 平均 31.0 kg/m<sup>2</sup>

<sup>21</sup> 構成 : Non-Hispanic white 85.1%、Non-Hispanic black 6.9%、Hispanic 3.5%、その他 4.6%  
試験開始時の BMI : 平均 31.0 kg/m<sup>2</sup>

### ③② 分布（ヒト）（Didriksen ら（2015））

耐糖能異常のあるヒト（性別不明、試験開始時 39～77 歳、29 名）にビタミン D<sub>3</sub>（500 μg/週）又は対照としてプラセボを 3～5 年間経口摂取（0（対照群）、500 μg/週）させる 5 年間の試験がノルウェーで実施されており、5 年間の試験を完遂した被験者及び 2 型糖尿病を発症して試験を中止した被験者のうち 29 名（対照群 11 名、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群 18 名）を対象に、の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度及び腹部の皮下脂肪組織の生検を実施し、脂肪組織中のビタミン D<sub>3</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が測定されている。

その結果は、表 15 のとおりであった。（参照67）【s23】

表 15 試験開始前の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度、生検終了時の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度及び脂肪組織中のビタミン D<sub>3</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度

| 群（人数）                         | 血清 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度（nmol/L） |                                            | 脂肪組織中ビタミン D <sub>3</sub> 濃度（ng/g） | 脂肪組織中 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度（ng/g） |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|                               | 試験開始前                              | 生検終了時                                      |                                   |                                     |
| 対 照 群（11 名）                   | 54.2<br>(34.4～94.6)                | 99<br><del>(70～142)</del><br>62<br>(36～93) | 32<br>(3.6～11893)                 | 2.5<br>(1.5～3.5)                    |
| ビタミン D <sub>3</sub> 摂取群（18 名） | 60.6<br>(23.6～93.3)                | 99<br>(70～144)<br>62<br><del>(36～93)</del> | 209<br>(89～510)                   | 3.8<br>(2.4～5.9)                    |

注：中央値）平均値。（分布）内は範囲を示す。

### ④③ 分布（総説）（Jones（2008））

腸管から吸収されたビタミン D はカイロミクロンに取り込まれて体内を循環し、徐々に DBP との結合に移行する（Haddad（1993））。DBP へのビタミン D の親和性は比較的 low、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  と推計される。一方 25(OH)D<sub>3</sub> の親和性は  $5 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  となり（Haddad and Walgate（1976）、Kawakami（1979））、循環血漿中 25(OH)D<sub>3</sub> の半減期は 15 日となる。また 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の親和性は  $2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  となり（Jones（2006、2007））、半減期は 10～20 時間となる（Levine ら（1985）、Fakih（2007））。一方、ビタミン D は脂肪組織に蓄積するため全身での代謝は遅く、半減期は約 2 か月となるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間となる（Mawer（1971））。さらに、生理学的な血液中 25(OH)D 濃度が 25～200 nmol/L（Jones（2007））であることは、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% を占めるに過ぎないことを示している。（参照68）【48】

⑤④ 分布（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

血漿中の DBP により、皮膚で合成されたビタミン D は貯蔵組織又は肝臓へ輸送される（Jones（2013））。食事から摂取したビタミン D はカイロミクロンにより輸送されるが、カイロミクロンから DBP へのビタミン D の移動を示唆する報告が存在する（Jones（2014））。

血液中の 25(OH)D の 85～90%は DBP と結合し、10～15%はアルブミンと結合しており、遊離型の 25(OH)D は 1%未満である（Bikle ら（1985）、Powe ら（2013）、Chun ら（2014）、Yousefzadeh ら（2014））。血液中の 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は主に DBP 及びアルブミンと結合している。（Bikle ら（1986）、Jones ら（1998）、Powe ら（2013））。

DBP との親和性が高い 25(OH)D の血清中濃度の半減期は約 13～15 日である（Jones KS ら（2014））が、血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の半減期は数時間である（Jones ら（1998）、IOM（2011））。

吸収又は合成されたビタミン D は数時間以内に、肝臓又は貯蔵組織に輸送される。貯蔵組織に存在するリポタンパク質リパーゼの働きによりカイロミクロンが加水分解され、ビタミン D は組織内に取り込まれる。25(OH)D 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D は骨、小腸、腎臓、膵臓、脳及び皮膚といった種々の組織に DBP により運ばれ、取り込まれて細胞内で ビタミン D 受容体（VDR） と結合する（Gropper ら（2009））。25(OH)D の血中からの取込みにはタンパク質との結合が関与していると考えられている（Mawer ら（1972））。

ビタミン D は主に脂肪組織、骨格筋、肝臓等の組織に長期間貯蔵される（Heaney ら（2009）、Whiting ら（2013））。

脂肪組織はビタミン D の主要な貯蔵組織であり（Blum ら（2008））、脂肪細胞内の脂肪滴にビタミン D<sub>3</sub> 及びその代謝物（25(OH)D<sub>3</sub> 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>）が認められた（Malmberg ら（2014））。

BMI、体脂肪と血清 25(OH)D 濃度とは弱い逆相関の関係があるとする報告がある（Saneei ら（2013）、Vanlint（2013））。（参照 63）【s16】

⑥⑤ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2014））

Wistar-~~(Han)~~ラット（雌雄、各群 10 匹）を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 製剤を 90 日間混餌投与（25(OH)D<sub>3</sub>として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日）<sup>22</sup>する試験が実施され、投与試験期間中及び投与終了 4 週間後に血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> 濃度が測定されている。

その結果、各群の血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> 濃度は表 16-1 及び表 16-2 のとおりであった。（非公表参照69）【62】

<sup>22</sup> 基礎餌中のビタミン D の量は不明。試験期間中に分析された基礎餌中の 25(OH)D<sub>3</sub> は 16.8 µg/kg。

表 16-1 血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の経時的変化

| 投与群<br>(μg/kg<br>体重/日) | 性別 | 各測定時期の濃度 (nmol/L) |       |       |        |               |
|------------------------|----|-------------------|-------|-------|--------|---------------|
|                        |    | 投与前               | 4 週間後 | 8 週間後 | 13 週間後 | 投与終了<br>4 週間後 |
| 0                      | 雄  | 36.8              | 46.0  | 45.9  | 45.1   | 38.3          |
|                        | 雌  | 45.0              | 45.3  | 43.5  | 36.2   | 32.2          |
| 7                      | 雄  | 37.5              | 260   | 258   | 230    |               |
|                        | 雌  | 47.2              | 200   | 179   | 147    |               |
| 20                     | 雄  | 36.0              | 404   | 408   | 379    |               |
|                        | 雌  | 48.8              | 331   | 325   | 337    |               |
| 60                     | 雄  | 34.8              | 434   | 420   | 422    |               |
|                        | 雌  | 42.0              | 305   | 310   | 309    |               |
| 180                    | 雄  | 36.9              | 389   | 358   | 348    | 30.3          |
|                        | 雌  | 40.5              | 278   | 283   | 272    | 22.6          |

表 16-2 血漿ビタミン D<sub>3</sub> 濃度の経時的変化

| 投与群<br>(μg/kg<br>体重/日) | 性別 | 各測定時期の濃度 (nmol/L) |       |       |        |               |
|------------------------|----|-------------------|-------|-------|--------|---------------|
|                        |    | 投与前               | 4 週間後 | 8 週間後 | 13 週間後 | 投与終了<br>4 週間後 |
| 0                      | 雄  | 17.0              | 20.6  | 19.6  | 19.7   | 18.2          |
|                        | 雌  | 15.1              | 19.9  | 19.7  | 17.8   | 19.6          |
| 7                      | 雄  | 15.7              | 16.1  | 17.6  | 16.2   |               |
|                        | 雌  | 17.0              | 18.0  | 18.8  | 19.3   |               |
| 20                     | 雄  | 15.1              | 16.7  | 16.2  | 14.3   |               |
|                        | 雌  | 15.7              | 18.4  | 17.0  | 14.7   |               |
| 60                     | 雄  | 15.7              | 13.6  | 13.5  | 12.8   |               |
|                        | 雌  | 15.5              | 13.1  | 12.3  | 12.0   |               |
| 180                    | 雄  | 15.6              | 10.1  | 9.37  | 8.84   | 14.3          |
|                        | 雌  | 15.5              | 10.9  | 9.40  | 7.90   | 18.0          |

#### ⑦⑥ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2017）参照 GLP）

Wistar ラット（雄、8 匹）に<sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 及び又は<sup>14</sup>C 標識 ビタミン D<sub>3</sub> を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験が実施されにおいて、投与中毎日採血、最終投与後 24 時間に剖検し、血中及び主要な臓器及び組織における残留放射能濃度がの測定が実施されている。

その結果認められた<sup>14</sup>C- 25(OH)D<sub>3</sub> 及び<sup>14</sup>C- ビタミン D<sub>3</sub> 投与 120 時間後の組織中の残留放射能濃度を表 17 に示す。

~~、投与 120 時間後の組織中の残留放射能濃度は、表 7 のとおりであった。~~  
25(OH)D<sub>3</sub> 投与群では、血漿中に最も多高く認められ、測定したいずれ全での

臓器においても血漿及び全血よりも少なかった。一方ビタミン D<sub>3</sub> 投与群では、腎臓と肝臓に多く認められた。と屠体<sup>23</sup>における残留放射能割合は 25(OH)D<sub>3</sub> 投与群で 4.27%TAR（投与量に対する割合）、ビタミン D<sub>3</sub> 投与群で 8.59%TAR 認められた。両群において血漿中の動態は同様であり、残留放射能濃度は投与前から投与 5 日間及び安楽死させるまで徐々に増加した。

試験実施者は、分布の違いは両物質の脂溶性の違いによるものとしている。

(非公開非公表参照70)【追 3-c】

表 17 投与 120 時間後の各試料中の残留放射能濃度 (µg 当量/g (mL))

|           | 25(OH)D <sub>3</sub> 投与群 | ビタミン D <sub>3</sub> 投与群 |
|-----------|--------------------------|-------------------------|
| 副腎        | 0.287                    | 1.245                   |
| 脳         | 0.029                    | 0.064                   |
| 精巢上体      | 0.227                    | 0.367                   |
| 腎臓周囲の脂肪組織 | 0.175                    | 0.482                   |
| 心臓        | 0.269                    | 0.495                   |
| 腎臓        | 0.420                    | 2.326                   |
| 肝臓        | 0.379                    | 2.110                   |
| 肺         | 0.414                    | 0.824                   |
| 筋肉        | 0.091                    | <u>0.2160.218</u>       |
| 膵臓        | 0.165                    | 0.653                   |
| 前立腺       | 0.164                    | 0.293                   |
| 皮膚        | 0.226                    | 0.401                   |
| 脾臓        | 0.142                    | 0.497                   |
| 精巢        | 0.194                    | 0.243                   |
| 胸腺        | 0.134                    | 0.464                   |
| 血漿        | 1.483                    | <u>1.2831.282</u>       |
| 全血        | 0.779                    | 0.694                   |

[第 11 回 WG 時の記載]

松井専門委員：

- 1) 親油性 (lipophilicity) の訳は脂溶性のほうが良い気がします。
- 2) (原著の) Table 1 と Table 2 で示されていますが、特に Carcass における量が多いです。Carcass に関する記述（蓄積は投与量の 4.27%と 8.59%）があった方がよいでしょう。
- 3) 両物質の分布の差は「親油性」が原因とされていますが、これは「親油性」の差による代謝の違いに起因すると考えます。(キロミクロンでは 25(OH)D<sub>3</sub> は少なくビタミン D<sub>3</sub> は

<sup>23</sup> 個体から組織・臓器を取り除いた残渣残りの部分のこと—(以下同じ)。

多い。→摂取したビタミン D<sub>3</sub>はキロミクロンから、筋肉や脂肪組織などリポタンパク質リパーゼ活性が高い組織に直接的に運ばれ一部蓄積され、残りが肝臓で 25(OH)D<sub>3</sub> に変換される。ビタミン D<sub>3</sub>由来または摂取した 25(OH)D<sub>3</sub>は直接肝臓に運ばれ、ビタミン D 結合タンパク質とともに血液中を輸送される。この試験で認められた Carcass での放射活性は投与量あたり 10%未満ですが、血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を指標として「バイオアベイラビリティ」を比較する場合は、考慮する必要があると思います。

ヒトにおけるビタミン D<sub>3</sub> の脂肪組織蓄積に関連する知見があるとよいでしょう。ビタミン D<sub>3</sub> の補給によってヒトの脂肪組織における 25(OH)D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>3</sub> 濃度は上昇するが、ビタミン D<sub>3</sub> 濃度は 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の 55 倍とした論文(Didriksen ら (2015) 【s23】 や、体重コントロールによって血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が上昇したとする論文 (Mason ら (2011)) 【s24】) があります。

事務局より：

と体 (Carcass) に関する記述の案文を追記しています。また、結果を表にまとめました。

Mason ら (2011) 【s24】、Didriksen ら (2015) 【s23】 について、分布①及び②として案文を追記しています。ヒトにおけるビタミン D<sub>3</sub> の脂肪組織蓄積に関連する知見 (s23、s24 で引用されている文献、これらの論文発表後の最新の知見) の提出を指定等要請者に依頼することによろしいでしょうか。

1

松井専門委員：

Didriksen らの知見 【s23】 では、対象が耐糖能異常のヒトとなっています。健常人の同様なデータが、もしあるなら記述する価値はあると思います。

Jones (2008) の総説にビタミン D<sub>3</sub> や 25(OH)D<sub>3</sub> の半減期が記述されています。そこで引用されている原著があってもよいでしょう。もし、ビタミン D<sub>3</sub> 投与や 25(OH)D<sub>3</sub> 投与終了後の血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度低下のカイネティックのデータがあるとより良いです。

2

### ⑧⑦ 参考資料

3

4 以下の知見については、経口投与以外の投与経路による成績のみのため、参  
5 考資料とした。

6

- 7 a. 分布・代謝 (ラット・評価要旨) (EMA (1998) (動物用医薬品・飼料添加  
8 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  
9 エロール」(2014) で引用))

10 ラット (系統、匹数等不明) に [<sup>3</sup>H 標識]25(OH)D<sub>3</sub> を静脈内投与 (0.7

1           μg/kg 体重) する試験が実施されている。

2           その結果、投与 8 時間後の血清における放射活性の約 76%並びに腎臓及び  
3           腎臓における放射活性の約 90%は未変化体によるものであった。また、  
4           1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> といったより極性の高い代謝物も検出された。(参照71、41)

5           【s21、26】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。  
(参考資料として記載する案としています。)

なお、原著及び飼料添加物等評価書 (2014) において、投与 8 時間後の血清中放射活性に  
ついて、「ビタミン D<sub>3</sub> 及びビタミン D エステル類がそれぞれ 6.8%及び 9.8%」等と記載され  
ていましたが、ビタミン D<sub>3</sub> の生成過程の詳細及びエステル類の化合物の詳細が不明である  
ことから、記載していません。

伊吹専門委員：

それでいいかと考えます。

松井専門委員：

分布ではなく、代謝に関連する知見として意味があると思います。

柴田専門委員：

記載するべきです。体内分布のデータは人では得られないためです。

事務局より：

記載場所は分布又は代謝、いずれが適切でしょうか。

事務局より：

第 11 回 WG における、EMEA (1998) 【s21、26】は、かなり代謝されにくい  
という情報であるとのことご意見を踏まえ、「分布」を「分布・代謝」に修正しまし  
た。

### (3) 代謝

#### ① 分布吸収・代謝 (ヒト) (Shieh ら (2017))<sup>13</sup>

事務局より：

Shieh ら (2017) 【51】については、血清中 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度に関する情報が  
あるので、(2) 分布から (3) 代謝に移動しました。

血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満の健康成人及び患者 (性別  
不明、18 歳以上、35 名<sup>24</sup>1 群 16~19 名：血清中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL (50  
nmol/L) 未満)を対象として、表 18 のような群を設定し、ビタミン D<sub>3</sub> 60

<sup>24</sup> 25(OH)D<sub>3</sub> 群の構成：White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名  
ビタミン D<sub>3</sub> 群の構成：White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

$\mu\text{g}$  又は  $25(\text{OH})\text{D}_3$   $20\ \mu\text{g}$  又はビタミン  $\text{D}_3$  を 1 日 1 回、16 週間経口摂取  
~~—( $25(\text{OH})\text{D}_3$   $20\ \mu\text{g}/\text{日}$  又は ビタミン  $\text{D}_3$   $60\ \mu\text{g}/\text{日}$ )—~~ させる無作為割付け並行群間  
 比較試験が実施され、投与前及び投与終了時摂取前後の血清中の総  $25(\text{OH})\text{D}$   
 濃度及び遊離型  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度が~~なら~~並びに  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度の測定が実施さ  
 れている。

表 18 用量設定

| 供与物質                      | 用量設定                       | 被験者数 |
|---------------------------|----------------------------|------|
| $25(\text{OH})\text{D}_3$ | $20\ \mu\text{g}/\text{日}$ | 19 名 |
| ビタミン $\text{D}_3$         | $60\ \mu\text{g}/\text{日}$ | 16 名 |

その結果得られた血清  $25(\text{OH})\text{D}$  (総濃度又は遊離型濃度) 及び血清  
 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は表 19 のとおりであった。(参照72) 【51】

表 19 血清  $25(\text{OH})\text{D}$  (総濃度又は遊離型濃度) 及び血清  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度<sup>注</sup>

| 供与物質<br>(被験者数)            | 摂取用量                       | 血清中濃度                                                                         | 摂取開始前                                | 摂取 16 週目                                |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| $25(\text{OH})\text{D}_3$ | $20\ \mu\text{g}/\text{日}$ | 総 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度<br>( $\text{ng/mL}$ )<br>( $\text{nmol/L}$ )   | $17.0 \pm 2.5$<br>( $40.4 \pm 9.2$ ) | $42.4 \pm 15.9$<br>( $105.8 \pm 39.7$ ) |
|                           |                            | 遊離型 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度<br>( $\text{pg/mL}$ )<br>( $\text{pmol/L}$ ) | $4.7 \pm 1.0$<br>( $10.5 \pm 2.0$ )  | $11.6 \pm 5.6$<br>( $29.0 \pm 14.0$ )   |
|                           |                            | $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度<br>( $\text{pg/mL}$ )                        | $58.8 \pm 17.6$                      | $70.3 \pm 23.4$                         |
| ビタミン $\text{D}$           | $60\ \mu\text{g}/\text{日}$ | 総 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度<br>( $\text{ng/mL}$ )<br>( $\text{nmol/L}$ )   | $16.2 \pm 3.7$<br>( $42.4 \pm 6.2$ ) | $29.6 \pm 4.1$<br>( $73.9 \pm 10.2$ )   |
|                           |                            | 遊離型 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度<br>( $\text{pg/mL}$ )<br>( $\text{pmol/L}$ ) | $4.2 \pm 0.8$<br>( $11.7 \pm 2.5$ )  | $7.8 \pm 1.9$<br>( $19.5 \pm 4.7$ )     |
|                           |                            | $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度<br>( $\text{pg/mL}$ )                        | $51.8 \pm 14.2$                      | $66.8 \pm 13.9$                         |

注) 数字は平均 $\pm$ SD

血清総  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度及び遊離型  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度

| 供与物質<br>(被験者数)                      | 血清 $25(\text{OH})\text{D}$                    | 摂取開始前                                | 摂取 16 週目                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| $25(\text{OH})\text{D}_3$<br>(19 名) | 総濃度 ( $\text{ng/mL}$ )<br>( $\text{nmol/L}$ ) | $16.2 \pm 3.7$<br>( $42.4 \pm 6.2$ ) | $42.4 \pm 15.9$<br>( $105.8 \pm 39.7$ ) |
|                                     | 遊離型濃度 ( $\text{pg/mL}$ )                      | $4.2 \pm 0.8$                        | $11.6 \pm 5.6$                          |

|                |                                        |                                     |                                      |
|----------------|----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                | <del>—(pmol/L)—</del>                  | <del>—(11.7±2.5)—</del>             | <del>—(29.0±14.0)—</del>             |
| ビタミンD<br>(16名) | 総濃度—(ng/mL)<br><del>—(nmol/L)—</del>   | 17.0±2.5<br><del>—(40.4±9.2)—</del> | 29.6±4.1<br><del>—(73.9±10.2)—</del> |
|                | 遊離型濃度—(pg/mL)<br><del>—(pmol/L)—</del> | 4.7±1.0<br><del>—(10.5±2.0)—</del>  | 7.8±1.9<br><del>—(19.5±4.7)—</del>   |

平均±SD

事務局より：

第 11 回 WG において、25(OH)D<sub>3</sub> を投与したヒトにおける知見のうち、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の測定結果があるものについては、体内動態の項に記載することとされたことから、以下の②～④【56】【43】【44】を追加作成しました。

#### ①② 吸収・代謝（ヒト）（Peacock ら（2000））

ヒト（白人男女、60歳以上（男性平均年齢75.9歳、女性平均年齢73.7歳）、1群132-135名）を対象にして、表20のような群を設定し、プラセボ又は25(OH)D<sub>3</sub>を1日3回毎食時に、4年間経口摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度及び血清1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が測定されている。

表 20 用量設定

| 供与物質                 | 用量設定                    | 被験者数 <sup>注2</sup>                         |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
| プラセボ                 | 0 µg/日<br>(0 µg×3 回/日)  | 135 名（男性 37 名、女性 98 名）<br>(4 年間の脱落者数 61 名) |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 15 µg/日<br>(5 µg×3 回/日) | 132 名（男性 37 名、女性 95 名）<br>(4 年間の脱落者数 69 名) |

注1）食事由来のビタミンDの摂取量について、記述はない。

注2）試験開始前に骨密度を測定され、試験開始後1回以上中間測定を受けた被験者の数

その結果、25(OH)D<sub>3</sub> 投与群の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は、投与開始前の 60.5 nmol/L から 1 年後には 118.8 nmol/L に増加し、その後の試験期間中も近似した値で推移し、97.5 nmol/L 未満の被験者は 10 名のみで、250 nmol/L を超えた被験者は認められなかった。

血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度について、試験終了時に群間に有意な差は認められなかった。両群ともに、投与前に比べ減少傾向が認められた。（参照73）【56】

#### ②③ 吸収・代謝（ヒト）（社内資料（伊藤ら（2016）））

健常人（女性、50～69歳、閉経後、1群21～24名：血中25(OH)D濃度75

nmol/L以下)を対象として、表 21 のような群を設定し、プラセボ、**ビタミン D<sub>3</sub>**又は 25(OH)D<sub>3</sub> 10 µg を毎朝食後に 1 回、112 日間、経口摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度が測定されている。

表 21 用量設定

| 群 | 供与物質                      | 用量設定           | 脱落者等を除く<br>試験完了被験者 | 食事由来のビタミン D の<br>摂取量の <b>中央値平均値</b> |
|---|---------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------------|
| ① | プラセボ                      | 0 µg/日         | 24 名               | 12.1 µg/日                           |
| ② | <b>ビタミン D<sub>3</sub></b> | <b>10 µg/日</b> | <b>21 名</b>        | <b>10.9 µg/日</b>                    |
| ③ | 25(OH)D <sub>3</sub>      | 10 µg/日        | 21 名               | 13.3 µg/日                           |

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の変動は、表 22 のとおりであった。(非公表、参照 1)【43】【概要書】

表 22 プラセボ、**ビタミン D<sub>3</sub>**又は 25(OH)D<sub>3</sub> 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 血中濃度<sup>注</sup>

| 摂取群<br>(被験者数)                              |                                     | 25(OH)D (ng/mL) |                  | 1α,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL) |                  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| 供与物質                                       | 25(OH)D <sub>3</sub> 摂取<br>量 (µg/日) | 投与前             | 投与終了後            | 投与前                              | 投与終了後            |
| プラセボ<br>(24 名)                             | 0                                   | 22.5±4.5        | 18.8±4.5         | 51.3±13.9                        | 49.7±10.9        |
| <b>ビタミン D<sub>3</sub></b><br><b>(21 名)</b> | <b>0</b>                            | <b>22.0±5.6</b> | <b>28.7±9.46</b> | <b>50.4±12.4</b>                 | <b>63.1±13.8</b> |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(21 名)             | 10                                  | 22.1±6.1        | 50.0±19.0        | 46.6±10.9                        | 72.5±22.7        |

注) 平均値±標準偏差。食事由来のビタミン D の摂取量の平均値：プラセボ群 12.1 µg/日、**ビタミン D<sub>3</sub> 群 10.9 µg/日**、25(OH)D<sub>3</sub> 群 13.3 µg/日。

松井専門委員：

この知見では、ビタミン D<sub>3</sub> 投与も行っています。データを追加してください。

事務局より：

ビタミン D<sub>3</sub> 投与のデータを追加しました。

③④ 吸収・代謝（ヒト）（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

健康人（男女、45～74 歳、日本人：血清 25(OH)D 濃度 75 nmol/L 以下、。1 群 105～110 名）、）を対象として、プラセボ又は 25(OH)D<sub>3</sub>10 µg を、毎朝食後に 1 回、112 日間摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度及び血中 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度が測定されている。

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の変動は、表 23 のとおりであった。（非公表、参照 1）【44】【概要書】

表 23 プラセボ又は 25(OH)D<sub>3</sub> 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 血中濃度<sup>注</sup>

| 摂取群<br>(被験者数)                   |                                       | 25(OH)D (ng/mL) |       | 1α,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL) |             |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------|----------------------------------|-------------|
| 供与物質                            | 25(OH)D <sub>3</sub><br>摂取量<br>(µg/日) | 投与前             | 投与終了後 | 投与前                              | 投与終了後       |
| プラセボ<br>(105 名)                 | 0                                     | 19.5±5.2        | 約 23  | 54.30±14.06                      | 60.27±15.49 |
| 25(OH)D <sub>3</sub><br>(110 名) | 10                                    | 19.6±5.5        | 約 46  | 54.14±18.12                      | 74.18±23.92 |

注) 平均値±標準偏差。投与終了後の 25(OH)D 濃度は、原著には数値は記載されていないため、掲載されている図からおおよその値を読み取ったもの。食事由来のビタミン D の摂取量の平均値：プラセボ群 4.32 µg/日、25(OH)D<sub>3</sub> 群 4.27 µg/日

④⑤ 代謝（総説）（ビタミンの辞典（1996））

表皮に存在する 7-デヒドロコレステロール ([7-DHC](#)) は、日光中の有効紫外線 (290～320 nm÷[UV](#)) の照射によりプレビタミン D<sub>3</sub> となる。プレビタミン D<sub>3</sub> の体温による熱異性化反応により生成するビタミン D<sub>3</sub> は、DBP と結合して体内に吸収される。[UV-紫外線](#)照射量の増加に伴い皮膚にメラニン色素帯が形成されるため、ビタミン D<sub>3</sub> の生成量<sup>量</sup>は一定量で飽和に達する。

皮膚で生成又は経口的に摂取されたビタミン D<sub>3</sub> は肝臓へ運ばれ、肝臓ミクロソーム内にある 25 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、25 位が水酸化され 25(OH)D<sub>3</sub> となる。なお、血漿中のビタミン D<sub>3</sub> 量が生理学的濃度の範囲である場合は、high affinity-low capacity 型の 25 位水酸化酵素が関与し、その範囲を超える場合は、low affinity-high capacity 型の 25 位水酸化酵素が関与する。なお、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取量の増加に伴って 25(OH)D<sub>3</sub> の生成量も増加する。

肝臓で生成した 25(OH)D は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、[ここで 1α 位又は 24 位が水酸化されて 1,25\(OH\)<sub>2</sub>D 又は 24,25\(OH\)<sub>2</sub>D に](#)

代謝されるが、この代謝は血中カルシウム濃度によって変化する。すなわち、血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度（100 mg/L）未満に減少すると、副甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌されると、PTH により腎臓ミトコンドリア内にある 1 $\alpha$  位水酸化酵素の発現が活性化される。この結果、25(OH)D は 1 $\alpha$  位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、1 $\alpha$  位が水酸化され 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D となる。

腎臓で生成した 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D は、DBP と結合して血漿中を循環して標的器官となる小腸及び骨へ運ばれ、小腸でのカルシウムイオンの吸収を促進し、PTH と共働して骨からのカルシウムイオンの溶出を促進させる。

血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度の範囲を超えると、腎臓では、1 $\alpha$  位水酸化酵素の発現は抑制され、25(OH)D の 24 位を水酸化する 24 $R$  位水酸化酵素の発現が活性化され、25(OH)D は 24 $R$  位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、24 位が水酸化され 24,25(OH)<sub>2</sub>D へと代謝される。（参照 8）【1】

#### ②⑥ 代謝（総説）（食品添加物公定書解説書 第 89 版（20072019））

体内に摂取されたビタミン D<sub>3</sub> は、肝臓のミクロソームで 25 位が水酸化されて 25(OH)D<sub>3</sub> となり（Horsting ら（1969））、次いで腎臓に運ばれて、ミトコンドリアで 1 位又は 24 位が水酸化され、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 又は 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> に代謝される（Holick ら（1971）、Lawson ら（1971）、Holick ら（1972））。（参照 61）【s19s32】

事務局より：

最新の食品添加物公定書解説書 第 9 版を参照しました。

#### ③⑦ 代謝（総説）（Jones（2012））

25(OH)D 及び 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D は、CYP24A1 により 24 位又は 23 位を水酸化された後、更に段階的に水酸化を受け、24 位の水酸化体はカルシトロン酸に（Makin ら（1989）、Reddy and Tserng（1989））、また、23 位の水酸化体は 26,23-ラクトン体に代謝される（Yamada ら（1984）、Sakaki ら（2000））（図 3）。ヒト CYP24A1 の野生型では、24 位水酸化：23 位水酸化の割合は 3.7 : 1 である（Hamamoto ら（2006））。

CYP24A1 は、腎臓、骨、小腸等の VDR を有するほとんどの細胞において発現し、VDR のアゴニストにより強く誘導される（Jones（1998））。CYP24A1 の役割は、ネガティブフィードバックの一環として、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D の転写活性化作用を制限又は減衰させることと考えられている（Lohnes（1992））。

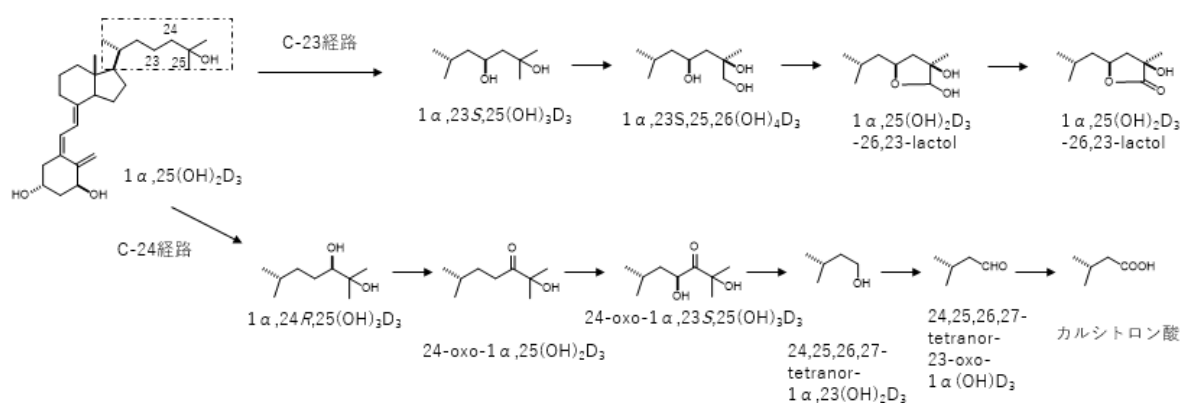
PTH は腎臓において CYP27B1 の発現を誘導する（Jones（1998）、Brown ら（2000））とともに、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D による CYP24A1 誘導を抑制する（Brenza（2000）、Shinki ら（1992）、Reinhardt ら（1990））。一方で PTH

は造骨細胞中の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  による CYP24A1 誘導を促進する (Armbrecht ら (1998)、Yang ら (2001)、Huenig ら (2002))。なお、腎臓における CYP24A1 誘導の抑制は、全身における正味の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  増加による循環血漿中のカルシウム濃度の増加の結果と考えられる。

FGF23 は腎臓において CYP27B1 の発現を抑制することで、間接的に小腸におけるリンの吸収を抑制するとともに、CYP24A1 mRNA の発現を誘導し、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度を低下させる (Shimada ら (2004)、Perwad ら (2007)、Shimada ら (2005)、Bai ら (2003)、Larsson ら (2004)、Inoue ら (2005))。

多数の CYP24A1 の遺伝子多型が報告されているが、その影響はほとんど知られていない。CYP24A1 を不活化する遺伝子変異が特発性乳児高カルシウム血症 (IIH) の原因の可能性があるとする報告がある (Schlingmann ら (2011))。(参照74)【追 3-f】

図 3 24 位水酸化酵素による  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の代謝経路 (C-23 経路及び C-24 経路)



#### ④⑧ 代謝 (総説) (ビタミン総合事典 (2011))

ビタミン  $\text{D}_3$  は肝臓において 25 位が水酸化され、次に腎臓で  $1\alpha$  位又は 24 位が水酸化される。

ミトコンドリア型の 25 位水酸化酵素は CYP27A1 である。25 位の水酸化が主であるが、側鎖の他の位置も水酸化する。(Sawada ら (2000))

ミクロソーム型の 25 位水酸化酵素については、動物により重要な P450 分子種が異なる。CYP2R1 の変異 L99P が、くる病を引き起こすことが明らかになり、ヒトにおいて、肝ミクロソームにみられるビタミン  $\text{D}_3$ -25 位水酸化酵素の本体は CYP2R1 であることがわかった (Cheng ら (2004))。酵母内で発現させた CYP2R1 は高い 25 位水酸化活性を示した (Shinkyo ら (2004))。

ミトコンドリア型酵素である CYP27B1 について、 $25(\text{OH})\text{D}_3$   $1\alpha$  位水酸化酵素活性の  $K_m$  は  $0.2 \mu\text{M}$  程度で非常に親和性が高く、 $k_{\text{cat}}$  も  $20 \text{ min}^{-1}$  とシトクロム P450 の反応としては高い値を示す。

ミトコンドリア型酵素であるヒト CYP24A1 では C-24 経路及び C-23 経路の代謝物が認められる (Sawada ら (2004))。反応産物には~~ビタミン D 受容体 (VDR)~~結合能がほとんどない。反応特異性には動物種差があり、ラット CYP24A1 では C-23 経路の代謝物はほとんど見られない。

ビタミン D<sub>2</sub> は CYP2R1 により 25 位が水酸化されるが、CYP27A1 により 24S 位又は 26(27)位が水酸化される (Shinkyo ら (2004))。1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> 及び 1α,24S(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> の VDR 結合能は 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> とほぼ同等である。両者は CYP24A1 によって不活化されると考えられている (Urushino ら (2009))。

シトクロム P450 以外で重要な代謝酵素は 3 位エピメラーゼ (Kamao ら (2004))、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸抱合酵素が挙げられる。3 位エピメラーゼにより、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の 3β 位の水酸基が 3α 位に転移すると VDR 結合能は 1/4 に低下する。また、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体になると VDR 結合能は失われるとされている。(参照 62) 【s18】

#### ⑤⑨ 代謝 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2016))

肝臓におけるビタミン D から 25(OH)D への代謝については、ミトコンドリア型酵素 (CYP27A1) 及びミクロソーム型酵素 (CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3) の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する (Jones G ら (2014))。25 位水酸化反応は、血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度が通常の生理学的濃度に比べ低い場合に、より効率的に進行する (Gropper ら (2009))。

1α 位水酸化酵素 (CYP27B1) による、25(OH)D から 1α,25(OH)<sub>2</sub>D への代謝は主に腎臓で起こるが、骨細胞や副甲状腺細胞といった他の臓器においても 1α,25(OH)<sub>2</sub>D が産生される。胎盤でも 1α 位水酸化酵素により 1α,25(OH)<sub>2</sub>D が産生されて、胎児のカルシウムの要求への対応を助けるが、母体の循環血中の 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度には寄与しない (Jones (2014))。

1α 位水酸化酵素の活性はカルシウム、リン及びそれらを調節するホルモンにより制御されている。

輸送タンパク質と結合していない 1α,25(OH)<sub>2</sub>D は不安定である (Norman (2008)、Lehmann and Meurer (2010))。標的細胞の近傍で、1α,25(OH)<sub>2</sub>D は DBP から遊離し、標的細胞中に移行すると考えられている。標的細胞中の 1α,25(OH)<sub>2</sub>D は速やかに代謝されるか、VDR と結合する (Lehmann and Meurer (2010))。

25(OH)D 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D は 24 位の水酸化を受け、不活化される (Jones ら (2012)、Biancuzzo ら (2013))。ビタミン D 補充摂取後、数週間遅れて 24-~~位~~水酸化酵素 (CYP27A1) が誘導されておりた (Wagner ら (2011))、~~24-位~~水酸化酵素の代謝物に生理活性があるとする報告もが存在する (Jones (2014))。(参照 63) 【s16】

1 Jones (2013) のレビューによると、ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> は、構造  
2 的な違いはあるものの、主に同じ VDR を介した遺伝子発現の調節によって、  
3 体内で質的には同一の生物学的反応を引き起こしている。特定のビタミン D シ  
4 グナル伝達カスケードのどのステップも、分子レベルではビタミン D<sub>2</sub> とビタ  
5 ミン D<sub>3</sub> を区別していないようにみえる (Jones, 2013)。ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタ  
6 ミン D<sub>3</sub> は、くる病を治す効力を持つ点では、生物学的に同等であると考えら  
7 れている (Jones, 2013)。

8 ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> の生物学的効力の違いの可能性については、ビ  
9 タミン D<sub>2</sub> 又はビタミン D<sub>3</sub> を摂取後の生物学的活性の非機能的な代替マーカー  
10 として、血漿 25(OH)D 濃度の増加を測定した研究で取り上げられている  
11 (Jones, 2013; Lehmann ら, 2013; Itkonen ら, 2016)。これらの研究では、ビ  
12 タミン D<sub>2</sub> サプリメントの投与により、25-水酸化を受けるビタミン D の全プー  
13 ルに対するビタミン D<sub>3</sub> の寄与率が低下し、この低下は血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度 (絶  
14 対値) の低下を伴うことが一貫して示されている。ビタミン D<sub>3</sub> が肝臓での 25-  
15 水酸化 (25(OH)D への変換) に適した基質である可能性を示唆するデータが  
16 あるが (Holmberg ら, 1986; Tripkovic ら, 2012)、毒性試験や代替試験のデ  
17 ータからは、ビタミン D<sub>2</sub> の (ビタミン D<sub>3</sub> に比べて) 優先的な非特異的異化作  
18 用により、その分解が促進されることが示唆されている (Jones, 2013)。ビ  
19 タミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> を投与した研究を比較したメタアナリシスでは、ビ  
20 タミン D<sub>3</sub> のボーラス投与 (>125 µg/日以上) は、ビタミン D<sub>2</sub> の投与に比べて  
21 血清総 25(OH)D 濃度の上昇に効果的であったものの、1 日の投与量が少ない  
22 場合には、2 つの形態のビタミン D サプリメントの違いはなくなったと結論し  
23 ている (Tripkovic ら, 2012)。

24  
25 ビタミン D 分解の主な経路は、C23 ラクトン経路及び C24 酸化経路の 2 つ  
26 である (Holick, 1999; Jones, 2014)。体内のビタミン D 代謝物は、CYP24A1  
27 (24 位水酸化酵素) の作用により、段階的な側鎖修飾を含む酸化経路で分解  
28 される。1,25(OH)<sub>2</sub>D は、24 位水酸化酵素を刺激することで、自らの分解を強  
29 力にコントロールしている (IOM, 2011)。いくつかの段階を経て、C24 酸化経  
30 路の最終生成物の 1 つであるカルシトロン酸は、主に胆汁中、すなわち糞便中  
31 に排泄される。ヒトの CYP24A1 もまた、程度は低いものの、25(OH)D 及び  
32 1,25(OH)<sub>2</sub>D の 23 水酸化反応を触媒し、順次、それぞれ 25(OH)D-26,23-ラク  
33 トン及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D-26,23-ラクトンを生成する (Jones ら, 2014)。また、  
34 1,25(OH)<sub>2</sub>D は、A 環の C-3 にあるヒドロキシル基の配置が変換されることで、  
35 3-epi-1a,25(OH)<sub>2</sub>D にエピマー化される。他のビタミン D 代謝物も同様にエピ  
36 マー化される可能性があり、その場合は生物学的活性が低下する。3-epi-  
37 1a,25(OH)<sub>2</sub>D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗  
38 増殖/分化誘導活性を示した (Kamao ら, 2004)。

事務局より：

第 11 回 WG での異化に関する記述が少ないとのご意見を踏まえ、EFSA NDA パネル（2016）【s16】のうち、2.3.6. Metabolism 及び 2.3.7. Elimination から追加で引用しました。

柴田専門委員：

ビタミン D の異化代謝経路は、勉強になりました。ここまで知りませんでした。記載してあると毒性評価に対する理解が深まっていいですね。ビタミン D の活性化と不活性化（＝異化代謝）に関わる酵素群であるシトクローム P450 がヘムタンパク質であること、水酸化には NADPH が必要であることを記載してほしいです。このヘム代謝と NAD 代謝のことが、VD と 25(OH)D の活性効率に影響している可能性も否定できません。栄養状態が良ければ（血清中の 25(OH)D が高い層群のヒト）効率が高いというゆえんの一つかもしれません。

一方において、過剰摂取によるビタミン D の悪影響を考えると、硬質ミネラルに分類されるマグネシウムとリンはいうに及ばず、鉄とナイアシンの摂取量のことを考えることはいうまでもありませんが、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ことも記載してほしいです。

1

〔第 11 回 WG 時の記載〕

松井専門委員：

異化に関する記述が全体的に少ないと思います。これは排泄と関連します。EFSA NDA (2016)では代謝産物とその排泄についてかなり詳細に示されていると思います。

事務局より：

他の総説の内容と重複するところもありますが、EFSA NDA（2016）中の次のような事項を記載することでよいでしょうか。

（2.3.6. Metabolism）

- ・ ビタミン D<sub>2</sub> とビタミン D<sub>3</sub> の反応性の違い

（2.3.7. Elimination）

- ・ 主な分解反応の C-23 経路及び C-24 経路について
- ・ 3 位エピメラーゼの反応

また、補足資料に基づき、下記の代謝酵素に関する知見について、記述を追記予定（文案調整中）です。実験系についてどの程度記載するかなど、記載にあたり、留意したほうがよい点はございますでしょうか。

石見専門委員：

ヒトを対象とした 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取試験において、血中 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の上昇の有無を確認することは重要と考えます。ヒト試験の結果は参考資料に記載されていますが、「ヒト 1 $\alpha$  水酸化酵素」の項目で触れては如何でしょうか。

● 代謝（ヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素）（Sawada ら（1999））

健康人由来ヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素遺伝子（健康人由来又はビタミン D 依存性くる病（Pseudovitamin D-deficient rickets (PDDR) 患者由来）を導入した大腸菌に 25(OH)D<sub>3</sub> 及び 24*R*,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を添加する試験が実施されている。

その結果、主な代謝物として 1 $\alpha$  位水酸化体が認められた。1 $\alpha$  位水酸化酵素の速度論的パラメータは下表のとおりであった。PDDR 患者由来のヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素（R107H、G125E、R335P、R382S）では、1 $\alpha$  位水酸化活性は認められなかった。（参照75）【追 3-g-3】

表 1 $\alpha$  位水酸化酵素の速度論的パラメータ

| 基質                                              | 反応              | K <sub>m</sub> ( $\mu$ M) | V <sub>max</sub> (pmol product/min/mg) | V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> (pmol product/min/mg/ $\mu$ M) |
|-------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub>                            | 1 $\alpha$ 位水酸化 | 2.7 $\pm$ 0.7             | 3.9 $\pm$ 1.6                          | 1.4                                                             |
| 24 <i>R</i> ,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 1 $\alpha$ 位水酸化 | 1.1 $\pm$ 0.3             | 3.2 $\pm$ 1.4                          | 2.9                                                             |

● 代謝（ヒト 24 位水酸化酵素）（Sasaki ら（2000））

ヒト CYP24 遺伝子導入大腸菌に 25(OH)D<sub>3</sub> を添加する試験が実施されている。

その結果、23*S*,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及び 24*R*,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の生成が認められた（23 位水酸化：24 位水酸化の割合は約 1：10）。その他の C-23 経路（23*S* 位水酸化に始まり 26,23-ラクトン体に至るまでの反応）及び C-24 経路（24*R* 位水酸化に始まりカルシトロン酸に至るまでの反応）の代謝物も検出された。

23 位水酸化及び 24 位水酸化活性の測定のために、ADX（アドレノドキシン）及び ADR（NADPH-アドレノドキシン還元酵素）の濃度を減らした場合には、23 位水酸化：24 位水酸化体の割合は約 1：4 であった。酵素の速度論的パラメータは下表のとおりであり、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> に対する V<sub>max</sub>/K<sub>m</sub> は、25(OH)D<sub>3</sub> に対する V<sub>max</sub>/K<sub>m</sub> の約 1.7 倍であった。（参照76）【追 3-g-4】

表 CYP24 の速度論的パラメータ

| 基質                                             | 反応               | K <sub>m</sub> ( $\mu$ M) | V <sub>max</sub> (mol/min/mol P450) |
|------------------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub>                           | 24 <i>R</i> 位水酸化 | 0.16 $\pm$ 0.02           | 0.088 $\pm$ 0.016                   |
| 1 $\alpha$ ,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 1 $\alpha$ 位水酸化  | 0.072 $\pm$ 0.008         | 0.066 $\pm$ 0.005                   |

● 代謝（ヒト 25 位水酸化酵素）（Sawada ら（2000））

ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D<sub>3</sub> を添加する試験が実施されている。

その結果、8 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物は 25(OH)D<sub>3</sub>、26(OH)D<sub>3</sub>、27(OH)D<sub>3</sub>、24*R*,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、25,26(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>（25,27(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>）、27-oxo-D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> 脱水素体と推定されている。Sawada らが推定した代謝経路は下図のとおりであり、CYP27A1 は多段階反応に関与するとしている。

CYP27A1 の速度論的パラメータは下表のとおりであった。（参照77）【追 3-g-2】

図 ヒト CYP27A1 によるビタミン D<sub>3</sub> の代謝経路（推定）

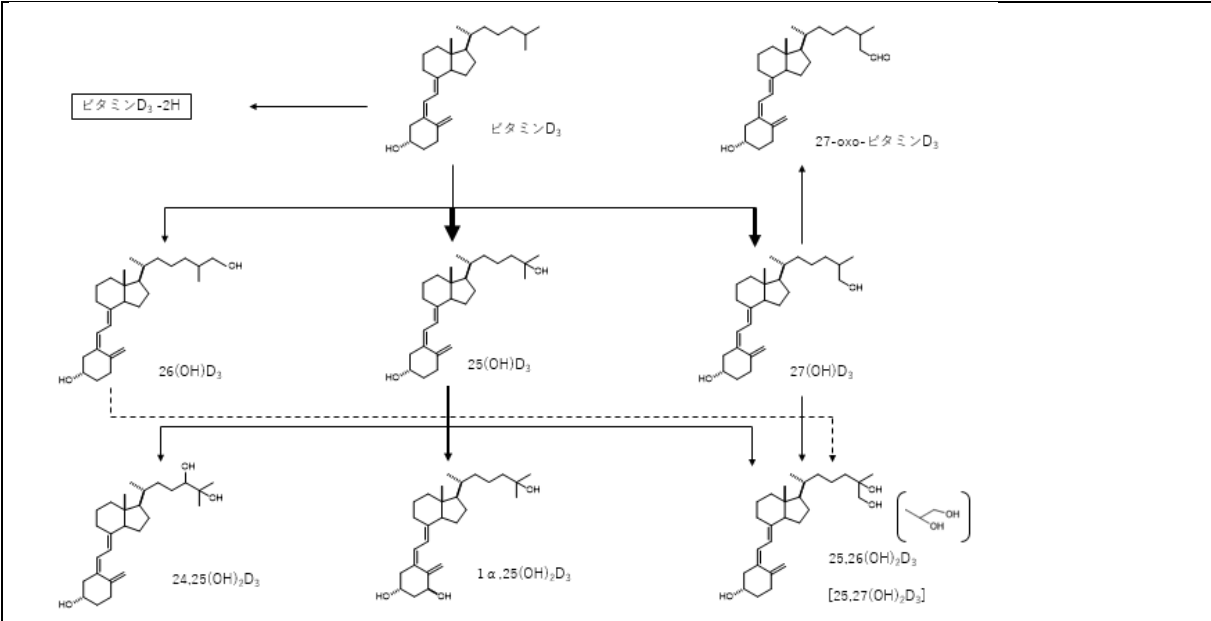


表 CYP27A1 の速度論的パラメータ

| 基質                   | 反応         | K <sub>m</sub> (μ M) | V <sub>max</sub> (mol/min/mol P450) |
|----------------------|------------|----------------------|-------------------------------------|
| ビタミン D <sub>3</sub>  | 25 位水酸化    | 3.2±0.5              | 0.27±0.03                           |
| 1α(OH)D <sub>3</sub> | 25 位水酸化    | 6.9±1.7              | 0.79±0.09                           |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 1 α 位水酸化   | 3.5±0.4              | 0.021±0.002                         |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 24 位水酸化    | 5.5±0.7              | 0.014±0.003                         |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 26(27)位水酸化 | 2.9±0.7              | 0.054±0.008                         |

● 代謝（ヒト 25 位水酸化酵素）（Shinkyo ら（2004））

ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母又はヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D<sub>3</sub>、1α(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>2</sub>、1 α (OH)D<sub>2</sub>又は 25(OH)D<sub>3</sub>を添加する試験が実施されている。その結果、ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母にビタミン D<sub>3</sub>、1 α (OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>2</sub> 又は 1α(OH)D<sub>2</sub>を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められた。25(OH)D<sub>3</sub>添加の場合、代謝物は検出されなかった。

一方で、ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D<sub>3</sub> 又は 1α(OH)D<sub>3</sub>を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められ、25(OH)D<sub>3</sub> 添加の場合、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の生成が認められた。一方で、ビタミン D<sub>2</sub> 又は 1α(OH)D<sub>2</sub>添加の場合、24 位水酸化体及び 27 位水酸化体が認められた。

CYP2R1 の速度論的パラメータは下表のとおりであり、ビタミン D<sub>3</sub> に対する 25 位水酸化活性について、CYP2R1 の k<sub>cat</sub>/K<sub>m</sub> は、CYP27A1 の k<sub>cat</sub>/K<sub>m</sub>（Sawada ら（2000））の 26 倍であった。（参照78）【追 3-g-1】

表 CYP2R1 の速度論的パラメータ

| 基質                  | 反応      | K <sub>m</sub> (μ M) | k <sub>cat</sub> (min <sup>-1</sup> ) | k <sub>cat</sub> /K <sub>m</sub><br>(min <sup>-1</sup> ・μ M <sup>-1</sup> ) |
|---------------------|---------|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ビタミン D <sub>2</sub> | 25 位水酸化 | 0.67±0.12            | 0.61±0.04                             | 0.91                                                                        |
| ビタミン D <sub>3</sub> | 25 位水酸化 | 0.45±0.16            | 0.97±0.05                             | 2.16                                                                        |

1

事務局より：

代謝酵素遺伝子を導入した大腸菌又は酵母を用いた試験について、以下の⑩～⑬を追加作成しました。記載の要否も含めご確認をお願いします。

松井専門委員：

これらを記述する必要はないと思います。

⑩ 代謝（ヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素）（Sawada ら（1999））

ヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素遺伝子（健常人由来又はビタミン D 依存性くる病（Pseudovitamin D-deficient rickets : PDDR）患者由来）を大腸菌に導入してヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素を発現させ、それらに 25(OH)D<sub>3</sub> 及び 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を添加して、クローンヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素の速度論的パラメータを評価する試験が実施されている。

その結果、健常人由来の遺伝子導入では、主な代謝物として 1 $\alpha$  位水酸化体が認められ、その速度論的パラメータは表 24 のとおりであった。PDDR 患者由来のヒト 1 $\alpha$  位水酸化酵素（R107H、G125E、R335P、R382S）では、1 $\alpha$  位水酸化活性は認められなかった。（参照79）【追 3-g-3】

表 24 1 $\alpha$  位水酸化酵素の速度論的パラメータ

| 基質                                     | 反応              | K <sub>m</sub> (μM) | V <sub>max</sub> (pmol product/min/mg) | V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> (pmol product/min/mg/μM) |
|----------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub>                   | 1 $\alpha$ 位水酸化 | 2.7±0.7             | 3.9±1.6                                | 1.4                                                       |
| 24R,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 1 $\alpha$ 位水酸化 | 1.1±0.3             | 3.2±1.4                                | 2.9                                                       |

柴田専門委員：

表 23 記載の CYP の 25(OH)D に対する K<sub>m</sub> 値は高いですね（感想）。

酵素の K<sub>m</sub> 値の単位は「M」ではなく、「mol/L」として、血清中の濃度とそろえると良いと思います。

事務局より：

表中、K<sub>m</sub> 値の単位は、原著のまま記載したところです。

⑪ 代謝（ヒト 24 位水酸化酵素）（Sakaki ら（2000））

ヒト 24 位水酸化酵素（CYP24）遺伝子を大腸菌に導入してヒト CYP24 を発現させ、25(OH)D<sub>3</sub>を添加して、代謝物の生成とクローンヒト CYP24 の速度論的パラメータを評価する試験が実施されている。

その結果、23S,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及び 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の生成が認められた（23 位水酸化：24 位水酸化の割合は約 1：10）。その他の C-23 経路（23S 位水酸化に始まり 26,23-ラクトン体に至るまでの反応）及び C-24 経路（24R 位水酸化に始まりカルシトロン酸に至るまでの反応）の代謝物も検出された。

23 位水酸化及び 24 位水酸化活性の測定のために、ADX（アドレノドキシン）及び ADR（NADPH-アドレノドキシン還元酵素）の濃度を減らした場合は、23 位水酸化：24 位水酸化体の割合は約 1：4 であった。酵素の速度論的パラメ

一タは表 25 のとおりであり、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  に対する  $V_{\max}/K_m$  は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  に対する  $V_{\max}/K_m$  の約 1.7 倍であった。(参照80) 【追 3-g-4】

表 25 CYP24 の速度論的パラメータ

| 基質                                  | 反応               | $K_m$ ( $\mu\text{M}$ ) | $V_{\max}$ (mol/min/mol P450) |
|-------------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------|
| $25(\text{OH})\text{D}_3$           | 24 <i>R</i> 位水酸化 | $0.16 \pm 0.02$         | $0.088 \pm 0.016$             |
| $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ | 1 <i>α</i> 位水酸化  | $0.072 \pm 0.008$       | $0.066 \pm 0.005$             |

## ⑫ 代謝（ヒト 25 位水酸化酵素）（Sawada ら（2000））

ヒト 25 位水酸化酵素（CYP27A1）を大腸菌に導入してヒト CYP27A1 を発現させ、ビタミン  $\text{D}_3$  を添加して、クローンヒト CYP27A1 の速度論的パラメータを評価する試験が実施されている。

その結果、8 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物は  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $26(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $27(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $24R,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$  ( $25,27(\text{OH})_2\text{D}_3$ )、 $27\text{-oxo-}\text{D}_3$  及びビタミン  $\text{D}_3$  脱水素体と推定されている。Sawada らが推定した代謝経路は下図のとおりであり、CYP27A1 は多段階反応に関与している。

CYP27A1 の速度論的パラメータは表 26 のとおりであった。(参照81) 【追 3-g-2】

図 ヒト CYP27A1 によるビタミン  $\text{D}_3$  の代謝経路（推定）

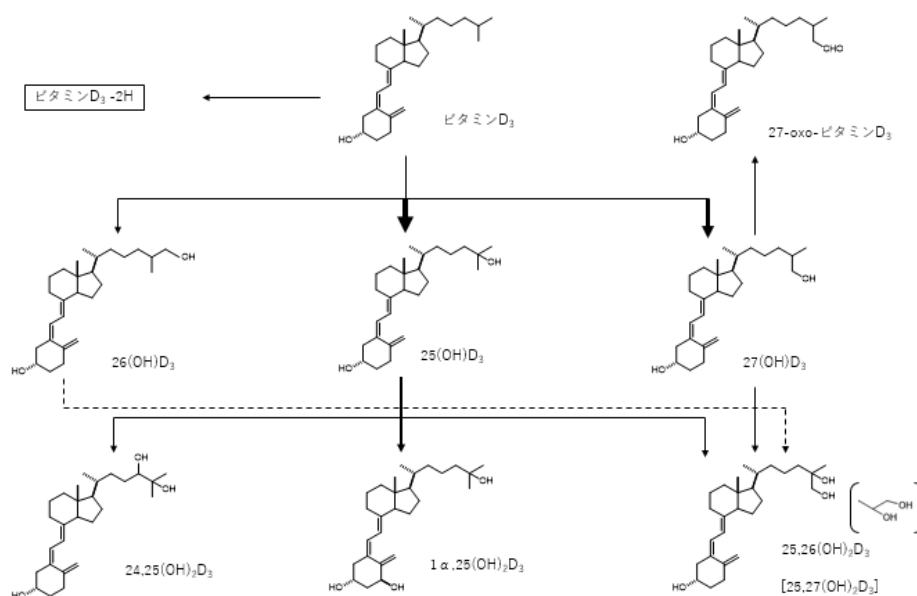


表 26 CYP27A1 の速度論的パラメータ

| 基質                             | 反応              | $K_m$ ( $\mu\text{M}$ ) | $V_{\max}$ (mol/min/mol P450) |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------------|
| ビタミン $\text{D}_3$              | 25 位水酸化         | $3.2 \pm 0.5$           | $0.27 \pm 0.03$               |
| $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ | 25 位水酸化         | $6.9 \pm 1.7$           | $0.79 \pm 0.09$               |
| $25(\text{OH})\text{D}_3$      | 1 <i>α</i> 位水酸化 | $3.5 \pm 0.4$           | $0.021 \pm 0.002$             |

|                      |            |         |             |
|----------------------|------------|---------|-------------|
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 24 位水酸化    | 5.5±0.7 | 0.014±0.003 |
| 25(OH)D <sub>3</sub> | 26(27)位水酸化 | 2.9±0.7 | 0.054±0.008 |

### ⑬ 代謝（ヒト 25 位水酸化酵素）（Shinkyō ら（2004））

ヒト 25 位水酸化酵素（CYP2R1）を導入した酵母又はヒト CYP27A1 遺伝子を導入した大腸菌に、それぞれビタミン D<sub>3</sub>、1α(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>2</sub>、1α(OH)D<sub>2</sub> 又は 25(OH)D<sub>3</sub> を添加して、代謝物の生成を調べ、クローンヒト CYP2R1 についてはその速度論的パラメータを評価する試験が実施されている。

その結果、ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母では、ビタミン D<sub>3</sub>、1α(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>2</sub> 又は 1α(OH)D<sub>2</sub> を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められたが、25(OH)D<sub>3</sub> を添加した場合には代謝物は検出されなかった。

また、ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌では、ビタミン D<sub>3</sub> 又は 1α(OH)D<sub>3</sub> を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体が、25(OH)D<sub>3</sub> の添加では 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の生成が認められた。さらにビタミン D<sub>2</sub> 又は 1α(OH)D<sub>2</sub> 添加の場合、24 位水酸化体及び 27 位水酸化体が認められた。

CYP2R1 の速度論的パラメータは表 27 のとおりであり、ビタミン D<sub>3</sub> に対する 25 位水酸化活性について、CYP2R1 の  $k_{cat}/K_m$  は Sawada ら（2000）で示した CYP27A1 の  $k_{cat}/K_m$  の 26 倍であった。（参照82）【追 3-g-1】

表 27 CYP2R1 の速度論的パラメータ

| 酵素 (CYP) | 基質                  | 反応      | $K_m$ (μM) | $k_{cat}$ (min <sup>-1</sup> ) | $k_{cat}/K_m$ (min <sup>-1</sup> ・μM <sup>-1</sup> ) |
|----------|---------------------|---------|------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2R1      | ビタミン D <sub>2</sub> | 25 位水酸化 | 0.67±0.12  | 0.61±0.04                      | 0.91                                                 |
|          | ビタミン D <sub>3</sub> | 25 位水酸化 | 0.45±0.16  | 0.97±0.05                      | 2.16                                                 |
| 27A1 注   | ビタミン D <sub>3</sub> | 25 位水酸化 | 3.2±0.5    | 0.27±0.03                      | 0.084                                                |

注) Sawada ら（2000）より引用

### ⑨⑭ 代謝（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（（2）⑥の再掲）

Wistar-~~(Han)~~ラット（雄、8 匹）に<sup>[14C 標識]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> 又は<sup>[14C 標識]</sup>ビタミン D<sub>3</sub> を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験が実施されにおいて、投与開始から 120 時間後までの血漿、臓器、尿及び糞便を試料として代謝物の同定が実施されている。

血漿及び組織中では、未変化体及び多くの代謝物が認められた。25(OH)D<sub>3</sub> 投与群において、主な代謝物として未同定の物質及びジヒドロキシ体（1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 若しくは 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 又はこれらの混合物）が多く認められた。一方、ビタミン D<sub>3</sub> 投与群では、血漿及び腎脂肪以外の組織において、主な代謝物として 25(OH)D<sub>3</sub> が認められた。

尿中では、両投与群で極性の高い代謝物が認められたが、定量化及び同定はできなかった。また、両群でともに未変化体は検出されていない。

糞便中では、両投与群で極性の高い代謝物が認められたが、定量化及び同定

はできなかった。また、両群でともに未変化体が認められている。(参照 58 非公開非公表)【追 3-c】

#### ④⑤ 参考資料

以下の知見については、経口投与以外の投与経路による成績のみのため、参考資料とした。

##### a. 代謝 (FDA CDER (2016))

RasH2 マウス (雌雄) に、 $[^3\text{H}]$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  を単回皮下投与 (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) する試験が実施されている。

その結果、血清中の放射活性は投与後 2 時間でピークに達した。6 種類の代謝物 (最高で放射活性の 14.9%) が検出され、最も多く存在する物質は  $[^3\text{H}]$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  であり、最も少ない物質は  $[^3\text{H}]$  標識  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  であった。血清中  $[^3\text{H}]$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度について、性差は認められなかったとされている。(参照 64)【追 1-a-⑧】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。(参考資料として記載する案としています。)

伊吹専門委員：

皮膚からの移行に性差が認められないという知見も入っているので、記載した方がいいと思います。参考資料でもいいと思います。

松井専門委員：

$^3\text{H}$ -25-(OH) vitamin  $\text{D}_3$  に関して性差がなかったとなっています。分析法がわかりませんでした。「放射活性」を測定したのか、ラジオ HPLC を用いて  $^3\text{H}$ -25-(OH) vitamin  $\text{D}_3$  を測定したのかを確認した方が良いでしょう。性差がないという知見は、動態の性差を示すものでありあった方がよいと思います。

柴田専門委員：

参考資料として記載する原案に賛成です。

事務局より：

FDA CDER による審査報告書の記述を基にしており、実験の詳細は不明です。

#### (4) 排泄

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

食品添加物公定書解説書 第 8 版 (2007) に下記のような記載がありましたが、何が排泄されているのか (未変化体なのか、代謝物なのか) など詳細が不明なため記載していません。

ビタミン D は主として胆汁中へ排泄され、一部は尿中へも排泄される (Goodman and

① 排泄（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

ビタミン D の分解産物の約 70%は胆汁中に排泄される（Jones (2014)）。

授乳婦において、少量のビタミン D は乳汁中に分泌される（Taylor ら (2013)）。乳汁中のビタミン D 濃度は、25(OH)D 及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度よりも高く、ビタミン D は 25(OH)D よりも容易に循環血中から乳汁中へ移行する（Makin ら (1983)、Hollis ら (1986)）。

妊娠後期（Wall ら (2016)）、~~又は~~授乳期初期（Ala-Houhala ら (1988a)、Hollis and Wagner (2004a)）からのビタミン D の補給摂取開始は乳汁中のビタミン D 等の濃度を上昇させる可能性があるが、補給量摂取量が大量でない限り少ない場合、上昇は適度にとどまる量は小さい。（参照 63）【s16】

事務局より：

第 11 回 WG において、乳汁への分泌については、間接的に赤ちゃんが摂取することになるため、「排泄」の項に記載することでよい、過去の評価書の記載を確認することとされました。

栄養強化剤である亜セレン酸ナトリウムの添加物評価書（第 2 版）（2015）では、母乳について、1. 体内動態の項で清涼飲料水評価書「セレン」（2012）を引用し、ここでは②分布の項で、また、（4）母乳中のセレンの形態の項を設けて記載しています。

○添加物評価書「亜セレン酸ナトリウムの（第 2 版）」（2015）（抄）

1. 体内動態

（1）清涼飲料水評価書「セレン」（2012）における評価

② 分布（清涼飲料水評価書「セレン」（2012）より引用）  
（略）

セレンを経口投与されたヒトの母乳中にセレンが検出されており（ATSDR 2003、Yang et al. 1989b）、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ウシ及びサル  
の乳汁においてもセレンが見いだされている。また、ヒト、ラット、ハムスター、イヌ、ブタ及びサルで、セレンの胎盤通過性が示されている（ATSDR 2003、Mahan and Kim 1996）。

（4）母乳中のセレンの形態

Michalke ら（1998）の報告によれば、母乳の遠心上清画分におけるセレンの形態別濃度をキャピラリーゾーン電気泳動により検討した結果、母乳中には、セレン酸及び亜セレン酸は検出されないことから、有機セレンとして存在する可能性が高いとされている。（参照 40）

また、EFSA NDA パネル（2016）【s16】からは、2.3.7. Elimination の項を参照しています。

以上のことから、乳汁への分泌については排泄の項に記載しました。

## ② 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

胆管カニューレ挿入 Wistar ~~（Han）~~ ラット（雄、4 匹）に<sup>[14C 標識]</sup>25(OH)D<sub>3</sub>又は<sup>[14C 標識]</sup>ビタミン D<sub>3</sub>を単回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重）し、投与後 48 時間にわたり放射活性の排泄量を測定する試験が実施されている。

その結果、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中の放射活性の累積排泄率は、表 28 のとおりであった。両群ともに、主に糞便を介して排泄され、尿中への排泄は少量であった。胆汁中に多くの代謝物が認められたが、個々の代謝物の同定には至らなかった。（~~参照83非公開非公表~~）【追 3-b】

表 28 投与後 48 時間の残留放射能割合（%TAR）

| 投与群             | 25(OH)D <sub>3</sub> 投与群 | ビタミン D <sub>3</sub> 投与群 |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| 胆汁              | 9.7                      | 1.7                     |
| 尿               | 0.5                      | 0.4                     |
| 糞便              | 82.0                     | 88.3                    |
| ケージ洗浄液          | 0.3                      | 0.6                     |
| 消化管内残留物         | 1.3                      | 2.8                     |
| <del>と</del> 屠体 | 3.8                      | 0.6                     |
| 合計              | 97.6                     | 94.4                    |

〔第 11 回 WG 時の記載〕

松井専門委員：

通常の HPLC（吸光検出）ですと感度が低いです。この試験ではラジオ HPLC を使っていると思います。確認してください。

この知見の要点は、「25(OH)D<sub>3</sub> 自体ではなく、その代謝物が胆汁中に排泄されること」でしょう。

事務局より：

胆汁の分析にはラジオ HPLC が用いられています。「試験実施者は、～」の文は削除しました。

## ③ 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（（2）~~⑤⑥~~の再掲）

Wistar ~~（Han）~~ ラット（雄、8 匹）に<sup>[14C 標識]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> 又は<sup>[14C 標識]</sup>ビタミン D<sub>3</sub>を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）~~七~~する試験において、放射

1 活性の排泄量を測定する試験が実施されている。

2 その結果、投与後 120 時間の尿及び糞中の放射活性の累積排泄率及び対内  
3 残留分の放射活性は、表 29 のとおりであった。両群ともに主に糞便を介して  
4 排泄され、尿中への排泄は少量であった。24 時間あたりあたりの排泄量に試験期  
5 間中有意な変動はなかった。（参照 58 非公表）【追 3-c】

7 表 29 投与後 120 時間の残留放射能割合（%TAR）

| 投与群               | 25(OH)D <sub>3</sub> 投与群 | ビタミン D <sub>3</sub> 投与群 |
|-------------------|--------------------------|-------------------------|
| 尿                 | 0.90                     | 0.47                    |
| 糞便                | 86.34                    | 78.38                   |
| ケージ洗浄液            | 0.36                     | 0.41                    |
| 組織 <sup>注 1</sup> | 1.76                     | 5.56                    |
| 全血 <sup>注 1</sup> | 2.08                     | 1.80                    |
| 消化管内残留物           | 3.67                     | 3.36                    |
| と屠体               | 4.27                     | 8.59                    |
| 合計                | 99.38                    | 98.57                   |

8 注 1）脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、胸腺、胃、血液、腸管の合計

9 注 2）血液は文献を基に体重の 7.4%として算出

11 松井専門委員：

乳以外の排泄に関して、ヒトのデータがありません。ヒトにおける排泄に関する知見の記述が望まれます。排泄（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））【s16】では、「ビタミン D の分解産物の約 70%は胆汁中に排泄される（Jones（2014））。」となっており、IOM【31】（P86）でも「These products are excreted through the bile into the feces (Jones et al., 1998);」となっています。

もし、Jones（2014）や Jones et al.（1998）がヒトにおける結果ならば、記載する価値はあると思います。

12  
13  
14 ④—排泄（ニワトリ）（動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシ  
15 フェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014）で引用（Bar  
16 —（1980））—

17 鶏（1 日齢、雄）に 14 日間ビタミン D<sub>3</sub> 欠乏飼料を投与後、<sup>3</sup>H 標識ビタミ  
18 ン D<sub>3</sub>又は<sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub>を 6 日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し  
19 放射活性を測定した。

その結果、十二指腸から分泌された  $25(\text{OH})\text{D}_3$  及びその他の代謝物の一部は空腸で再吸収された<sup>25</sup>。また、1 日当たり摂取されたビタミン  $\text{D}_3$  及び  $25(\text{OH})\text{D}_3$  はそれぞれ 20 及び 7% が排泄された。(参照 38) 【26】

事務局より：

第 11 回 WG において、ニワトリの試験【26】については、ヒトの食品健康影響評価に資する情報があるか確認し、なければ記載しないこととされたため、確認の上、削除しました。

柴田専門委員：

③排泄データがあることと、非経口投与実験ですので、今は、ご提案の通り不要でもよいと考えます。

#### ⑤④ 参考資料

以下の知見については、経口投与以外の投与経路による成績のみのため、参考資料とした。

a. 排泄（ラット・評価要旨）（EMA（1998）（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）で引用））

ラット（系統、性別、匹数等不明）に<sup>[3H 標識]</sup> $25(\text{OH})\text{D}_3$  を静脈内投与（0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重）する試験が実施されている。

その結果、投与後 8 時間の尿中には、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  及び  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が、96% 及び 2.6% 認められた。（参照 71、41）【s21、26】

〔第 11 回 WG 時の記載〕

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。（参考資料として記載する案としています。）

松井専門委員：

なくても良いと思います。

柴田専門委員：

排泄経路と排泄される異化代謝産物の特定は、毒性を評価する上で重要な知見になると思います。過剰摂取になると、正常の異化代謝経路とは異なる排出経路が誘導されてくる可能性があります。静脈内投与も参考になると思います。 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の排泄量が経口投与時と静

<sup>25</sup> <sup>3</sup>H 標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  投与の場合、分泌された未変化体と未吸収の未変化体を区別できないため、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の分泌・再吸収については不明

脈内投与ではずいぶん違います。投与された化合物は脂溶性ですので、体内での行方を、糞便も含めてきっちりと定量的に把握する必要があると思います。

事務局より：

本知見の扱いについて御検討ください。EMEA（1998）の元文献が入手可能か指定等要請者に確認し、入手できれば参考資料として記載し、できなければ記載しないという扱いも考えられます。

1

事務局より：

第 11 回 WG での御議論を受けて、EMEA（1998）【s21】中の記載の詳細を指定等要請者に照会いたしましたが、EMEA（1998）には、「・・・出典に関する記載（Reference）がないため、入手出来ませんでした。」との回答でした（補足資料（令和 2 年 6 月 25 日付け））。

ついては、この知見【s21、26】については、評価書に記載しないこととしてよろしいかご確認ください。

松井専門委員：

経口投与では 25(OH)D<sub>3</sub> の排泄に関して

② 排泄（ラット）尿中への排泄は少量であった。（胆汁経由の排泄が多い）

③ 排泄（ラット）尿中への排泄は少量であった。

となっています。これらと a. 排泄（ラット・評価要旨）（EMEA（1998））は異なっています。1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 排泄のデータは他にはないと思いますが、元文献が確認できないならば記述を避けた方が良いでしょう

2

### 3 (5) その他生理作用

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

生理作用（薬理作用）について、体内動態、ヒトにおける知見、毒性のいずれに記載することが適切でしょうか。（暫定的に体内動態に記載しています）

柴田専門委員：

毒性を評価するのが目的ですので、毒性の項目でいいと思います。

4

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

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）【26】には生理作用について、次のような記載があります。（再掲）

1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において Ca 結合タンパク

質の合成を促進することにより、Caの小腸からの吸収に関与する。

これは2つの元文献

- ・ビタミン総合事典（日本ビタミン学会 朝倉書店、2011）
- ・食品添加物公定書解説書 第8版（谷村及び棚元、廣川書店、2007）

のうち前者の内容の記載と考えられます。元文献を確認し、小腸以外についても記述することでよいでしょうか。

松井専門委員：

指針の「体内動態」では

「（2）栄養成分関連添加物の化学構造が利用性や有害作用に影響する可能性があることから、化学構造による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要がある。」となっているので、体内動態で $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の生理作用（薬理作用）を示しても良いと思います。その場合は、ビタミン $\text{D}_3$ や $25(\text{OH})\text{D}_3$ の作用、有害影響の作用機序を言及する必要が生じます。

柴田専門委員：

毒性を評価するためには、生理作用（慢性的な、正常な生育に必要な作用）と薬理作用（一過性的な急性的な代謝変動作用）をすべて整理することが重要であると思います。小腸以外での作用もすべて記載する必要があると思います。

石見専門委員：

ビタミンDの生理作用は、本評価において重要かつ基本的な項目と考えます。

活性型ビタミンDである $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、血中カルシウム濃度が正常の状態では、主に腸管におけるカルシウム吸収や腎臓におけるカルシウムの再吸収、PTHの分泌抑制が主な作用（間接的に骨形成を促進）ですが、血中カルシウム濃度が低下すると直ちに血中濃度が上昇し、骨からのカルシウムを動員します（破骨細胞形成促進及び活性化による骨吸収促進作用）。これらの基本的な事項は必須と考えます。よって、代謝の項目あるいは、生理作用を別立てしても良いかもしれません。骨吸収促進作用はカルシウムの恒常性の維持に重要ですが、高カルシウム血症にも関連することから、「その他」は違和感があります。

#### ○ ビタミン総合事典（日本ビタミン学会 朝倉書店、2011）【s18】

ビタミンD受容体（VDR）は、ステロイド核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド誘導性転写制御因子であり、レチノイドX受容体（RXR）と安定なヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子群の発現を転写レベルで直接制御する。

VDRで誘導される標的遺伝子には腎臓の24位水酸化酵素、小腸のカルビンディン、骨芽細胞のオステオカルシンの遺伝子群が知られている（Whitfield（1995））。

腎臓の $1\alpha$ 水酸化酵素、副腎の副甲状腺ホルモンの遺伝子群はリガンド依存的に転写が抑制される（Takeyamaら（1997）、Kimら（2007））

腎臓において、PTH、カルシトニン、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は遠位尿細管に作用して経細胞的にカルシウム再吸収を促進する。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、遠位尿細管におけるカルシトニンや接合尿細管におけるPTHによるカルシウム輸送反応も増強させる。また、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は近位尿細管におけるリン再吸収を促進する。能動的リン再吸収の中心的役割を果たしているIIa型Na依存性Pi輸送体（NPT2a）の遺伝子のプロモーター領域にVDREを有し、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ はNPT2aの発現を促進する（Taketani（1998））。

VDR欠損マウスに認められる骨成長阻害の異常は、高カルシウム・高リン食により血清カルシウム濃度を正常に維持することで改善することから、ビタミンDの骨形成における役割は、必要なカルシウム及びリンの体内への取り込みという間接的作用と考えられる。また、ビタミンDは骨組織に直接作用し、破骨細胞分化因子（ODF）の遺伝子発現を増加させ、破骨細胞性の骨吸収を亢進させて、血清カルシウム値を上昇させる。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は副甲状腺に対するカルシウムイオン感受性改善による PTH 分泌抑制、PTH の合成、分泌、副甲状腺細胞の増殖等の調節に関与している。

ビタミン  $\text{D}_3$  誘導体の外用剤は表皮細胞分化異常と過増殖及び炎症細胞抑制により、乾癬に対して有効と考えられる。

VDR 欠損マウスで骨格筋異常がみられており、骨格筋の分化や発育に関与している可能性が考えられている (Endo ら (2003))。

妊婦では妊娠初期より血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度が上昇し始め、妊娠中期、後期には非妊婦の約 1.5 倍から 2 倍を示す。母体血中  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は主に母体側に作用している。妊娠中母体の小腸 VDR は増加しており、カルシウム吸収は亢進している (Shinki ら (1985))。

胎児の VDR は小腸にはほとんど認められず、新生児期に徐々に認められ始める。VDR は骨と皮膚に多く認められ、骨と皮膚の発育に関与していると考えられる。

#### ~~① 生理作用 (ヒト) (Russo ら (2011)) (II.1. (1) ③の再掲)~~

~~健康成人女性 (24~72 歳、女性 18 名。うち閉経後 11 名) を対象に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間摂取 (500  $\mu\text{g}$ /回) させる試験が実施されている。試験開始時並びに試験 3、7、15、30、60、75、90 及び 120 日目 (試験 30、60 及び 90 日目は被験物質の摂取直前に測定) の各種物質の血中濃度等が測定されている。~~

~~その結果、血清  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が安定していたが、その後は緩やかに低下し、投与前に比べ、有意差がないか、僅かな差しか認められなかった。血清 PTH 濃度は試験 3 日目には低下し、その後は試験終了まで投与前よりも低値を維持した。血清カルシウム及びリン濃度に、試験期間中有意な変化は認められなかったが、1 名の被験者が試験 30 及び 60 日目の測定で僅かなカルシウムイオン濃度の上昇 (1.35 mmol/L。基準値の上限は 1.33 mmol/L) を呈した。骨モデリングに係る指標について、血清骨型 ALP 活性は試験 30 日目以降、僅かな低下傾向を示したが、血清 CTX 濃度及び総 ALP 活性には有意な変化が認められなかった。24 時間尿中のカルシウム排泄量に 14 名中 7 名で基準値上限 (4 mg/kg 体重) からの超過が認められた。結果の解析において、閉経の有無、年齢及び BMI による影響は認められなかった。試験期間中、有害事象の報告はなかった。(参照 45) 【追 3-e】~~

事務局より：

Russo ら (2011) 【追 3-e】については、(1) 吸収の③に移動、集約しました。

#### ~~② 生理作用 (ヒト) (Petkovich ら (2015)) (II.1. (1) ⑤の再掲)<sup>10</sup>~~

~~ビタミン  $\text{D}$  不足状態 (血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度が 30 ng/mL (75 nmol/L) 未満)~~

の慢性腎臓病ステージ 3 又は 4 の二次性副甲状腺機能亢進症患者 29 名を対象に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  を単回静脈内投与 (448  $\mu\text{g}/\text{回}$ ) する、又は空腹時に水とともに単回経口摂取 (徐放製剤<sup>12</sup>、450 又は 900  $\mu\text{g}/\text{回}$ ) させる試験が実施されている。

静脈内投与群の血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は急速に上昇し、投与 6 時間後には 13  $\text{pg}/\text{mL}$  (31  $\text{pmol}/\text{L}$ ) 上昇した。血漿 PTH 濃度に有意な変化は認められなかった。血清  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は時間経過に伴い増加し、投与 2 週間後までに 1.0  $\text{ng}/\text{mL}$  投与前より上昇し、投与 42 日後も高値を維持していた。

一方で、450  $\mu\text{g}$  経口投与群及び 900  $\mu\text{g}$  経口投与群の血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は漸増し、48 時間後までには最高で約 3 及び 7  $\text{pg}/\text{mL}$  (7 及び 17  $\text{pmol}/\text{L}$ ) 上昇した。血漿 PTH 濃度について、450  $\mu\text{g}$  経口投与群では有意な変化が認められなかったが、900  $\mu\text{g}$  経口投与群は低下し、投与後 24～72 時間は約 20% 低下していた。血清  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度について、有意な変化が認められなかったが、経口投与 900  $\mu\text{g}$  群では上昇傾向にあった。

Petkovich ら (2015) は、後述のラットを用いた試験 (II.1.(5)④) の結果も踏まえ、静脈内投与による血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度の急激な増加のために血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度が増加したが、このために CYP24A1 及び FGF23 が誘導されるため、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度の上昇は抑制され、PTH 濃度の低下が限定的なものであったと示唆されるとしている。(参照 48) 【追 2-a】

事務局より：

Petkovich ら (2015) 【追 2-a】の生理作用 (ヒト) については、(1) 吸収の⑩に移動、集約しました。

## ① カルシウムのホメオスタシスへの関与

### a. カルシウムのホメオスタシス (IOM (2011)) (添加物評価書「炭酸カルシウム」(2016) で引用)。

血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲 (2.12～2.62 mM) に維持するため、主に副甲状腺ホルモン (PTH) と  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  が厳密な調節を行っている。この範囲からわずかでも低下すると、副甲状腺で発現しているカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が増加する。PTH は腎臓に作用し、 $1\alpha$ -水酸化酵素 (CYP27B1) を活性化して  $25(\text{OH})\text{D}$  から  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  への変換を促すと同時に、骨に作用し骨吸収を増加させる。カルシトリオールは腸管、骨、腎臓で発現しているその受容体の活性化を介して、血清中カルシウム濃度を上昇させる。一方、血清中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺のカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が低下する。また、甲状腺の C 細胞からのカルシトニン (CT) 分泌が増加し、骨吸収を抑制することも、血清中カルシウム濃度の低下に貢献する。腎臓での  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の産生は血清中リン濃度を低下させるホルモンである FGF23

により抑制される。

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は、副甲状腺に存在する受容体に作用し、PTH の産生と分泌を抑制する。(参照 34)【31】

## ②b. —生理作用（総説（評価書））（IOM（2011））

1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は、主に標的細胞の核内に主に局在する~~ビタミンD受容体~~（VDR）と結合し、遺伝子発現を調節する（Jones ら（1998）、Jurutka ら（2001））。

1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は、血清カルシウム及びリンのホメオスタシスを調節し、骨の形成と維持に作用する（DeLuca（1988）、Reichel ら（1989）、Jones ら（1998））。また、カルシウム及びリンのホメオスタシスに関与しない組織も含め、VDR は体内に広く発現している。ビタミンD 応答配列（vitamin D-responsive elements: VDRE）は、多くの遺伝子に認められ、それには細胞増殖、細胞分化及びアポトーシスの調節に関するものも含まれる。（参照 34）【31】

## c. 生理作用（ビタミン総合事典（2011））

~~ビタミンD受容体~~（VDR）は、ステロイド核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド誘導性転写制御因子であり、レチノイドX受容体（RXR）と安定なヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子群の発現を転写レベルで直接制御する。

VDR で誘導される標的遺伝子には腎臓の 24 位水酸化酵素、小腸のカルビンディン、骨芽細胞のオステオカルシンの遺伝子群が知られている（Whitfield（1995））。

一方で、VDR のリガンド依存的な転写抑制機能も報告されており、腎臓の 1α 水酸化酵素、副腎の副甲状腺ホルモンの遺伝子群が該当する（Takeyama ら（1997）、Kim ら（2007））。

腎臓において、PTH、カルシトニン、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は遠位尿細管に作用して経細胞的にカルシウム再吸収を促進する。1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は、遠位尿細管におけるカルシトニンや接合尿細管における PTH によるカルシウム輸送反応も増強させる。また、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は近位尿細管におけるリン再吸収を促進する。能動的リン再吸収の中心的役割を果たしている IIa 型 Na 依存性 Pi 輸送体（NPT2a）の遺伝子はプロモーター領域に VDRE を有しており、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は NPT2a の転写を促進させることでその発現を促進する（Taketani（1998））。

骨組織では、VDR 欠損マウスに認められる骨成長阻害の異常は、~~高~~高カルシウム・高リン食により血清カルシウム濃度を正常に維持することで改善することから、ビタミンD の骨形成における役割は、必要なカルシウム及び

リンの体内への取り込みという間接的作用と考えられる。また、ビタミン D は骨組織に直接作用し、破骨細胞分化因子 (ODF) の遺伝子発現を増加させ、破骨細胞性の骨吸収を亢進させて、血清カルシウム値を上昇させる。

副甲状腺では、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は副甲状腺に対するカルシウムイオン感受性改善による PTH 分泌抑制、PTH の合成、分泌、副甲状腺細胞の増殖等の調節に関与している。

妊婦では妊娠初期より血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度が上昇し始め、妊娠中期、後期には非妊婦の約 1.5 倍から 2 倍を示す。母体血中  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は主に母体側に作用している。妊娠中母体の小腸 VDR は増加しており、カルシウム吸収は亢進している (Shinki ら (1985))。一方、胎児の VDR は小腸にはほとんど認められず、新生児期に徐々に認められ始める。VDR は骨と皮膚に多く認められ、骨と皮膚の発育に関与していると考えられる。(参照 62) 【s18】

#### ④② 生理作用 (ラット) (Petkovich ら (2015)) (II. 1. (1) ⑩の再掲)

ビタミン D 欠乏餌を 8 週間与えた SD ラット (雄、各群 25 匹) に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  を単回静脈内投与 (0 又は  $4.5 \mu\text{g}$ ) 又は単回強制経口投与 (0 又は  $4.5 \mu\text{g}$ 。徐放カプセル<sup>15)</sup> する試験が実施された。

$4.5 \mu\text{g}$  静脈内投与群の血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度は投与後 5 分以内に約  $320 \text{ ng/mL}$  ( $800 \text{ nmol/L}$ ) に上昇し、投与 30 分後に  $110 \text{ ng/mL}$  ( $275 \text{ nmol/L}$ )、投与 24 時間後に  $96 \text{ ng/mL}$  ( $240 \text{ nmol/L}$ ) に低下した。血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は投与 4 時間後には  $1.1 \text{ ng/mL}$  ( $2.6 \text{ nmol/L}$ ) に至り増加したが、投与 24 時間後までには投与前の値に戻った。~~投与 4~8 時間後には腎臓及び副甲状腺における CYP24A1 mRNA の発現量が 40 倍及び 13 倍に増加した。血清 FGF23 濃度の上昇及び腎臓における CYP27B1 mRNA 転写抑制が認められた。~~

一方で、 $4.5 \mu\text{g}$  経口投与群の血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度は、2 時間後から検出され 4 時間後に  $16 \text{ ng/mL}$  ( $40 \text{ nmol/L}$ ) でピーク ~~( $40 \text{ nmol/L}$ )~~ に至り、24 時間後には  $10 \text{ ng/mL}$  ( $25 \text{ nmol/L}$ ) に低下した。血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は漸増し、24 時間後までには  $0.6 \text{ ng/mL}$  ( $1.4 \text{ nmol/L}$ ) に上昇の増加となった。

腎臓における CYP24A1 の発現は、静脈内投与群でベースラインの 40 倍 (投与 4~8 時間後)、経口投与群では 6 倍 (投与 12 時間後) であった。血清 FGF23 濃度は静脈内投与群で有意に上昇し、24 時間後でも有意に高かった。  
~~腎臓及び副甲状腺における CYP27B1/CYP24A1 mRNA の発現量転写は静脈内投与群で投与 8 時間後まで抑制され (24 時間後に回復) たが経口投与群では、投与 12 時間後に最大で 6 倍及び 5 倍程度の増加が認められた。血清 FGF23 濃度及び腎臓における CYP27B1 発現に変動は認められなかった。~~

いずれの群においても、投与後 24 時間まで血漿 PTH 濃度は (対照群と比較して) 有意に低下したが、投与後 24 時間まで血清カルシウム及びリン濃度に

有意な変動は認められなかった。~~血漿 PTH 濃度は経路によらず低下した。~~(参照 57)【追 2-a】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

補足資料として提出のあった、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  が直接 VDR に作用することを示唆する以下の知見についても本項に記載することによってよいでしょうか。

石見専門委員：

記載する必要があると考えます。

● 生理作用（マウス）(Rowling ら (2007))

CYP27B1 ノックアウトマウス及び野生型 C57/BL6 マウスに、高 Ca 餌、基礎餌、ビタミン  $\text{D}_3$  強化餌を、12 週間投与する試験が実施されている。

その結果、KO マウスの基礎餌投与群で認められた体重増加の抑制、低カルシウム血症、骨密度の低下等は、ビタミン  $\text{D}_3$  強化餌により改善が認められた。【追 3-g-6】

● 生理作用（前立腺由来細胞）(Munetsuna ら (2014))

ヒト前立腺由来培養細胞（PZ-HPV-7 細胞）に  $25(\text{OH})\text{D}_3$  又は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を添加して細胞内への取込、代謝、VDR の核内移行、VDR 標的遺伝子の転写誘導、細胞増殖を調べる試験が実施されている。

その結果、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  又は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を添加した場合のいずれにおいても CYP24A1 遺伝子の転写誘導、細胞増殖抑制等が認められた。

試験実施者は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  添加時の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の生成量はごくわずかで、観察された所見のほとんどは  $25(\text{OH})\text{D}_3$  自身によるものと考察している。【追 3-g-5】

事務局より：

第 11 回 WG でのご議論を踏まえ、以下の③及び④を記載しました。

③ 生理作用（マウス）(Rowling ら (2007))

CYP27B1 ノックアウトマウス及び野生型 C57/BL6 マウスに、高 Ca 餌、基礎餌、ビタミン  $\text{D}_3$  強化餌を、12 週間投与する試験が実施されている。

その結果、KO マウスの基礎餌投与群で認められた体重増加の抑制、低カルシウム血症、骨密度の低下等は、ビタミン  $\text{D}_3$  強化餌により改善が認められた。  
(参照84)【追 3-g-6】

④ 生理作用（前立腺由来細胞）(Munetsuna ら (2014))

ヒト前立腺由来培養細胞（PZ-HPV-7 細胞）に  $25(\text{OH})\text{D}_3$  又は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を添加して細胞内への取込、代謝、VDR の核内移行、VDR 標的遺伝子の転写誘導、細胞増殖を調べる試験が実施されている。

その結果、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  又は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を添加した場合のいずれにおいても CYP24A1 遺伝子の転写誘導、細胞増殖抑制等が認められた。

試験実施者は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  添加時の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の生成量はごくわずかで、

観察された所見のほとんどは 25(OH)D<sub>3</sub> 自身によるものと考察している。(参照85)【追 3-g-5】

#### ③⑤ 生理活性(家禽・ラット)(総説(評価書))(EFSA FEEDAP パネル(2005))

ビタミン D<sub>3</sub> に対する 25(OH)D<sub>3</sub> の相対的生物活性値は指標及び用量によって異なっている。家禽において、ビタミン D の作用の主要な指標であるカルシウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D<sub>3</sub> に比べ 25(OH)D<sub>3</sub> に強く影響されたが、知見により、その相対的生物活性値は 1.25~4 と幅があった。また、ラットにおいても、指標により活性は異なり、相対的生物活性値は 1.5~5 であった(Blunt ら(1968)、Reeve ら(1982))。(参照 42)【47】

### (6) 医薬品との相互作用

事務局より：

栄養指針の第1章第4の5「医薬品との相互作用に関する事項の検討は、リスクを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。」を踏まえ、以下、追記しましたので、記載の要否も含めご確認をお願いします。

指定等要請者は、表 30 中、a 及び b の薬剤を服用している患者は、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、25(OH)D<sub>3</sub> を摂取時においても当該薬剤との相互作用によってビタミン D 代謝阻害又は代謝亢進によるビタミン D 不活化に伴うカルシウムの吸収低下を発症するリスクがあるとし、また、同表中 c の薬剤を服用している患者においては、ビタミン D 代謝酵素(シトクロム P450)が阻害されることにより、理論的には、血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の変動を引き起こす可能性が示唆されており、薬剤との相互作用によって血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度に変動した場合は、カルシウムの吸収に直接関与する 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の血漿濃度に変動が生じる可能性があり、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の発症が考えられるが、当該薬剤の添付文書等においてビタミン D との相互作用に関する記述はなく、そのリスクの程度は低いと考えるとしている。(参照86、27)【補足資料(2)】【補足資料(3)】

本ワーキンググループとしては、25(OH)D<sub>3</sub> と当該医薬品との相互作用のリスクについては、留意する必要があると考えた。

表 30 ビタミン D と医薬品との相互作用

|   | 薬剤名／用途             | 相互作用及び想定されるリスク                      |
|---|--------------------|-------------------------------------|
| a | プレドニゾロン等／副腎皮質ステロイド | ビタミン D 代謝阻害によるカルシウムの吸収低下、骨量減少及び骨粗鬆症 |

|   |                                                                                                                                                  |                                                                |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| b | フェノバルビタール、フェニトイン／抗てんかん薬                                                                                                                          | ビタミン D 代謝の亢進（代謝酵素誘導）によるビタミン D 不活化及びカルシウムの吸収低下                  |
| c | ケトコナゾール（抗真菌剤）、アタザナビル（抗 HIV 剤）、クラリスロマイシン（抗生物質）、イトラコナゾール（抗真菌剤）、ネルフィナビル（抗 HIV 剤）、リトナビル（抗 HIV 剤）、サキナビルメシル塩酸塩（抗 HIV 剤）、ボリコナゾール（抗真菌剤）、コビシスタット（抗 HIV 剤） | ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450）の阻害による血漿 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度の変動の可能性 |

1

## 2 (7) その他

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、1 $\alpha$  (OH)D<sub>3</sub> のインタビューフォームに下記のような記載がありますが、ここまでの記述で不足している点として、評価書に記述する必要はございますでしょうか。

○1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 投与（静脈内投与、経口投与）時の

血中未変化体の薬物動態パラメータ（ヒト）

未変化体の組織内分布、胎児・乳汁中への移行性（ラット）

代謝経路（ヒト、ラット）

排泄（ヒト）

○1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の薬理作用

腸管からのカルシウム吸収促進作用（ラット）

腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用（ラット）

骨代謝回転改善作用（*in vitro*、ラット）

PTH 遺伝子発現抑制作用（*in vitro*、ラット）

PTH 合成・分泌抑制作用（ラット、イヌ）

その他の作用（カルシウムセットポイント（PTH 分泌を 50%抑制するカルシウム濃度）の低下（患者）、ビタミン D 受容体（VDR）増加作用（ラット））

○1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub> 投与（経口投与）時の

代謝物 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の薬物動態パラメータ（ヒト）

吸収経路（ラット）

未変化体又は代謝物の胎児・乳汁中への移行性（ラット）

代謝部位、速度（ラット。25 位水酸化反応）

排泄（ラット）

○その他

ビタミン D、25(OH)D<sub>3</sub> の血漿蛋白結合率

伊吹専門委員：

1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ではありますが、胎児への移行などは知りたいデータと思われます。

事務局より：

経口試験であるロカルトールカプセル インタビューフォームで参照されている知見を確

認することによりよろしいでしょうか。(指定等要請者に提出を依頼します)

伊吹専門委員：

静脈内投与の成績も併せて確認したいと思います。

**ロカルトールカプセル インタビューフォーム**（中外製薬株式会社）（富澤宏樹，他：応用薬理，27：773，1984 を引用）

妊娠 14 日目、19 日目のラット（SD 系）母体に  $^3\text{H}$ -calcitriol  $0.4 \mu\text{g/kg}$  を経口投与した結果、胎仔中総放射能活性は以下のとおりであった。

妊娠 14 日目 216pg eq/g：母体血中濃度の 40%（4hr）

妊娠 19 日目 246pg eq/g：母体血中濃度の 41%（4hr）

分娩後 5 日目のラット（SD 系）に  $^3\text{H}$ -calcitriol  $0.4 \mu\text{g/kg}$  を経口投与し、乳汁中のカルシトリオールを測定した。

乳汁中の未変化体濃度は血中未変化体濃度に伴って上昇し、投与 2 時間後に最高値に達した。この時点での乳汁中未変化体濃度は、血中濃度の 13%（31pg eq/mL）であった。

**ロカルトール注 インタビューフォーム**（協和発酵キリン株式会社）（中山幸子他、薬理と治療 23，S-1503-S-1513，1995 を引用）

妊娠ラットにおいて  $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$  カルシトリオール（ $0.4 \mu\text{g/kg}$ ）単回静脈内投与後の放射能及び未変化体の胎児への移行は若干認められたが、その濃度は母獣血中濃度に比し非常に低く、血液胎盤関門による阻止が認められた。

授乳ラットにおいて  $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$  カルシトリオール（ $0.4 \mu\text{g/kg}$ ）単回静脈内投与後の乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間で最高値に達し、血中濃度の 2.6 倍を示したが、投与後 72 時間では血中濃度と同じレベルにまで低下した。また、乳汁中未変化体濃度は、投与後 1 時間で最高値に達したが、血中濃度の 26%であり、その後血中濃度とほぼ比例して減少した。

1

事務局より：

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の製剤であるロカルトールカプセル及びロカルト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、

- ・ラットにおける Calcitriol の体内動態に関する研究（第 4 報）応用薬理（1984）【追 2 2-①】

及び

- ・Calcitriol 注射剤の体内動態に関する研究（第 3 報）薬理と治療（1995）【追 2 2-②】

が提出されましたが、活性代謝物に係る内容であり、評価書への記載としては略することとしてよろしいかご確認をお願いします。

2

3 （8）体内動態のまとめ

4

事務局より：

$25(\text{OH})\text{D}_3$  の評価における体内動態のまとめとして記載すべきポイントについてご意見ををお願いします。

松井専門委員：

主にビタミン D<sub>3</sub> との比較になると思います。上に記述されている内容だとは思いますが、ご確認ください。

胆汁酸によって形成されたミセルにビタミン D<sub>3</sub> は組み込まれ、ミセルと共に腸細胞に取り込まれる。

腸細胞では、ビタミン D<sub>3</sub> は他の脂質とともにカイロミクロンを形成し、リンパを介して循環血中を運ばれる。

その過程で、一部のビタミン D<sub>3</sub> は脂肪組織などに取り込まれて蓄積され、脂肪組織からは脂肪動員とともに血中に放出される。

脂肪組織に取り込まれなかったビタミン D<sub>3</sub> はカイロミクロンレムナントとして肝臓に移行する。

紫外線的作用によって皮膚で合成されたビタミン D<sub>3</sub> は DBP と結合して肝臓に運ばれる。

より極性の高い 25(OH)D<sub>3</sub> の吸収に対する胆汁酸の貢献はビタミン D への貢献と比べて少なく、小腸から吸収された 25(OH)D<sub>3</sub> ビタミン D は、門脈を介して肝臓に移行する。

肝臓でビタミン D<sub>3</sub> から合成された 25(OH)D<sub>3</sub> と摂取された 25(OH)D<sub>3</sub> は DBP と結合し循環血中を腎臓に運ばれる。

#### 1α,25(OH)D<sub>3</sub> への代謝、異化、排泄を簡単に記述

循環血中における 25(OH)D<sub>3</sub> の半減期は 15 日、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の半減期は 10～20 時間であるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間と短い。

一方、ビタミン D は脂肪組織などに蓄積するため全身での代謝は遅く、全身における半減期は約 2 か月と長い。

25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D<sub>3</sub> の通常の代謝物であり、経口投与された 25(OH)D<sub>3</sub> は体内でビタミン D<sub>3</sub> から生成される 25(OH)D<sub>3</sub> と同様に代謝されと考えられる。

循環血中 25(OH)D 濃度は他のビタミン D 濃度よりも著しく高く、ビタミン D 投与取量に応じて循環血中 25(OH)D 濃度は上昇する。

ビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化は投与されたビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の相対活性を反映している。

以下はビタミン D 栄養状態とこの相対活性の関連が決まった後で記述内容を決める

柴田専門委員：

全身のビタミン D の代謝図（尿中への排泄，糞便中への排泄も含めて）を補因子と酵素名（CYP 名）を記して，さらに，細胞内のどこで（細胞内器官）起こるのかという図が記載してあると，読んでくれる人，さらに後に再評価する人が理解しやすいだろうなあと思いました．未解明な酵素反応は「？」を付けておけばよいと思います．また，動物実験ではわかっているが，ヒトでは証明されていない反応は明らかにされた動物名を記載しておけばよいのではと思います．ある程度推測を含めた評価時点での全身代謝図で良いと思います．新たな反応が分かれば，毒性評価の判断は変わってくるものと思います．

1 2. ヒトにおける知見

2

事務局より：

第 12 及び 13 回 WG でのご議論等を踏まえ、次回以降、ご審議いただく予定です。

3

4 ( 1 ) 25 (OH) D<sub>3</sub>

5 ( 文案調整中 )

6

7 ( 2 ) ビタミン D<sub>3</sub>

8 ( 文案調整中 )

9

10 ( 3 ) ヒトにおける知見のまとめ

11 ( 文案調整中 )

12

13

14

### 3. 毒性

#### (1) 遺伝毒性

25(OH)D<sub>3</sub> を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 31 のとおりである。

表 31 25(OH)D<sub>3</sub>に関する遺伝毒性の試験成績

| 指標      | 試験種類                               | 試験対象                                                                                                   | 用量等                                                                    | 試験結果                | 参照                                      |
|---------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|
| 遺伝子突然変異 | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )    | 細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> ) | 最高用量 5,000 µg/plate                                                    | 陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず) | DSM 社内資料 (2013) (非公表) 【67】 (参照 1) 【概要書】 |
|         | マウスリンフォーマ試験<br>( <i>in vitro</i> ) | マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)                                                                                   | 最高用量<br>7.5 µg/mL (代謝活性化なし)<br>25 µg/mL (代謝活性化あり)                      | 陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず) | DSM 社内資料 (2016) (非公表) 【69】 (参照 1) 【概要書】 |
| 染色体異常   | 染色体異常試験<br>( <i>in vitro</i> )     | ヒト末梢血リンパ球                                                                                              | 最高用量 57.1 µg/mL (代謝活性化存在下 4 時間処理)、<br>32.7 µg/mL (代謝活性化非存在下最長 46 時間処理) | 陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず) | DSM 社内資料 (2004) (非公表) 【68】 (参照 1) 【概要書】 |
|         | 小核試験<br>( <i>in vivo</i> )         | ラット (Wistar、雄、各群 5 匹) (骨髓細胞)                                                                           | 10、25、50 mg/kg 体重<br>2 回経口投与 (24 時間間隔)                                 | 陰性                  | DSM 社内資料 (2016) (非公表) 【70】 (参照 1) 【概要書】 |

以上の結果から、本ワーキンググループとしては、25(OH)D<sub>3</sub> には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

【第 14 回 WG の記載】

伊吹専門委員：

25(OH)D<sub>3</sub> の遺伝毒性に関する社内資料 【67】 ～ 【70】 の確認、ならびに pub med 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。

#### (2) 急性毒性

25(OH)D<sub>3</sub> を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 32 のとおりである。

表 32 25(OH)D<sub>3</sub>に関する急性毒性の試験成績

| 動物種                      | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 参考文献                                       |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|
| SD ラット<br>(性別・匹数非公表)     | > 320                       | DSM 社内資料 (1975)<br>(非公表) 【60】 (参照 1) 【概要書】 |
| Wistar ラット<br>(性別・匹数非公表) | > 200                       | DSM 社内資料 (2004)<br>(非公表) 【61】 (参照 1) 【概要書】 |

### (3) 反復投与毒性

[第 14 回 WG の記載]

事務局より：

亜急性毒性試験の結果が①及び②のとおり提出されています。なお、慢性毒性試験については PubMed で検索した結果、情報が得られなかったとして提出されておりません。

#### ① ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験 (DSM 社内資料 (2014) ; GLP)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、25(OH)D<sub>3</sub> 製剤を表 33 のとおり投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。また、同系統ラット (雌雄、各群 5 匹) に 25(OH)D<sub>3</sub> 製剤 0 又は 180 µg/kg 体重/日 (25(OH)D<sub>3</sub> として) を 90 日間混餌投与した後、基礎飼料のみ与えて 28 日間飼育した回復性試験も実施されている。(非公表) 【62】

表 33 用量設定

| 製剤 (mg/kg 体重/日)                           | 0 (対照群) 注 | 0.5 | 1.5 | 4.5 | 13.4 注 |
|-------------------------------------------|-----------|-----|-----|-----|--------|
| 活性本体 (25(OH)D <sub>3</sub> ) (µg/kg 体重/日) | 0         | 7   | 20  | 60  | 180    |

注) 回復性試験においても適用された用量

試験期間中に、20 µg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹が 4 週目の採血時に、180 µg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹が 27 日目に死亡したが、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断された。また、一般状態観察、摂餌量、体重及び体重増加量において被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査において、180 µg/kg 体重/日以上投与群の雌でヘモグロビン濃度が投与終了時に有意な低値を示した。

尿検査では投与終了時に以下の所見が認められた。

- ・ pH 低値、カルシウム排泄量増加：雌 7 µg/kg 体重/日以上、雄 20 µg/kg 体重/日以上投与群
- ・ ナトリウム排泄量減少：雄 60 µg/kg 体重/日以上投与群
- ・ 塩化物排泄量減少：雌 60 µg/kg 体重/日以上投与群
- ・ カルシウム/クレアチニン比の高値：雌雄 7 µg/kg 体重/日以上投与群

ただし、回復期間終了後は 180 µg/kg 体重/日投与群の雄の塩素濃度の高値傾向（有意差なし）以外は対照群とほぼ同等の値に戻っていた。そのほか投与期間中に有意な測定値の変動が見られたが、いずれも投与用量との関連がない、あるいは動物の背景データ範囲内の変動であり、又は投与終了時には認められなかったことから投与との関連がない変化とされている。カルシウムの尿中排泄量の増加は被験物質の生理的作用に対する自然適応性変化であり、後述の腎臓の石灰沈着もこれに関連した現象と考えられるが、毒性的意義はないとしている。

病理組織学的検査の結果、腎臓において、20 µg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で片側性にごく軽度から中等度の石灰沈着及び軽度の腎盂腎炎並びに 20 µg/kg 体重/日以上投与群の雌で軽度の尿路上皮の過形成が投与終了時に認められた。そのほか雌の両側性の卵巣における間質細胞の肥大（軽度）の発生頻度が 2060 µg/kg 体重/日以上投与群で増加しに認められたが、回復期間終了後には回復していた。25(OH)D<sub>3</sub> の前駆体であるビタミン D<sub>3</sub> の毒性として腎臓の石灰沈着等が知られていることから、腎臓の病理所見についてはさらにピアレビューを受け、所見の種類、発現部位、範囲、程度について総合的に判断した結果、本試験で見られた石灰沈着はビタミン D<sub>3</sub> の毒性所見とは合致しないとされ、病変の成因については、おそらくは投与された製剤中の他の成分の影響であろうとされている。

試験実施者は、腎臓の石灰沈着については、上記の病理所見の精査結果に加え、生化学的検査値に腎機能への影響を示唆するような異常が認められていないことから、腎機能障害を引き起こしておらず、製剤中の他の成分の吸湿性による二次的作用と考えられ、毒性学的な意義はないと考察している。尿路上皮の過形成については、石灰沈着による二次的作用としている。また、卵巣の間質細胞の肥大について、その程度は軽く、回復期間終了時には完全に回復していたことから、毒性所見ではないとしている。

以上のことから、試験実施者は、雌雄共に被験物質投与に起因する毒性的影響は認められていないとして、本試験における 25(OH)D<sub>3</sub> の NOAEL は 180 µg/kg 体重/日（被験物質製剤 13.5 mg/kg 体重/日）とし、NOEL は設定できないとしている。（非公表）【62】

本ワーキンググループは、腎臓の石灰沈着については、認められた所見がビタミン D<sub>3</sub> の毒性として懸念される所見とは程度、範囲、部位において一致しないこと、腎臓機能障害を示唆する検査値異常がないこと及び石灰沈着局所において細胞の傷害等の器質的な変化を伴わないことから、毒性学的な意義の乏しい変化であると考えた。腎盂腎炎及び尿路上皮の過形成については、発生頻度は低く、尿中のカルシウム排泄量の増加及び腎盂における石灰沈着による二次的作用であると考えられることから、25(OH)D<sub>3</sub> の毒性所見ではないと判断した。また、卵巣の間質細胞の肥大については、両側性に発生しており、その発生頻度には用量依存性が見られるものの、対照群でも 1 例発生していること、

1 病変の程度は軽度であること、卵巣重量には変化が認められないこと、回復試  
2 験において十分な回復性を示したこと、さらに、後記②ラット 6 か月間反復経  
3 口投与試験（DSM 社内資料（1972））の最高用量では発生が認められないこと  
4 を合わせて検討すると毒性学的な意義の乏しい変化であると考えた。その程度  
5 は軽く、回復期間終了時には完全に回復していたことから、いずれも  
6 ~~25(OH)D<sub>3</sub> の毒性所見ではないと判断し~~以上のことから、本試験における  
7 25(OH)D<sub>3</sub> の NOAEL を本試験の最高用量である 180 µg/kg 体重/日と判断し  
8 た。  
9

[第 14 回 WG の記載]

事務局より：

腎臓の石灰沈着について、試験実施者は、生化学的検査値に腎機能への影響を示唆するよ  
うな異常が認められていないことから、製剤中のほかの成分の吸湿性による二次的作用と考  
えられ、毒性学的な意義はないと考察していますが、当該所見を毒性所見と考えるかについ  
てご確認ください。

また、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成、カルシウムの尿中排泄増加等が認められています  
が、適応性変化又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るべきか、ご確認  
ください。

なお、次の②ラット 6 か月間反復経口投与試験において、尿結石及び石灰沈着が認められ  
ているため、併せてご確認ください。

高須専門委員：

被験物質の 25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D 作用があることから、投与の結果として腎の石灰沈着  
が生じたと考えます。

一方、ラットは腎臓の石灰沈着が大変起きやすい動物であり、一般的に対照群でも見られ  
る変化で腎臓では容易に石灰が沈着します。

有害影響の判断は、生理的な反応を逸脱しているかという点から細胞の障害などの器質的  
な変化が認められるかが重要であると考えます。

従って、器質的な障害を伴っていない腎の石灰化のみは有害影響とはしないと考えます。

梅村専門委員：

高須先生のご意見に全面的に賛同します。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本 WG 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 とした旨を記載しました。

腎臓の石灰沈着、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成、卵巣の間質細胞の肥大についての判断理  
由を補充しましたのでご確認ください。

高須専門委員：

石灰沈着を毒性所見としてとらないと考えます。参考資料 62 の試験では石灰は主に腎盂  
で認められております。

石灰の沈着部位という点でいうと、ラットは主に腎臓髓質で自然発生的に腎臓の石灰沈着  
がみられます。

高カルシウム血症では近位尿細管やその周囲間質に沈着し、沈着が高度になると腎組織に  
びまん性に沈着し壊死性の変化を伴うとされています。

また、参考資料 62 中でもビタミン D 過剰によりびまん性に沈着するとされています。

今回、石灰沈着は腎盂でのみ認められており、皮質やびまん性の沈着とは異なることから  
ビタミン D 過剰症によるものではないと考えます。

また、腎臓の沈着の程度も比較的軽度であり、腎臓以外の組織の沈着もありません。

加えて、病理組織学的検査では壊死性の変化はみられておりませんし、血清検査においても腎障害を示唆する変化はでておりません。

したがって、この石灰沈着は被験物質の投与により生じたと考えますが、毒性所見ではないと考えます。

また、腎盂腎炎や尿路上皮の過形成、卵巣の変化は評価書案と同様に考えますので、評価書案の書きぶりでもよろしいかと思います。

上記のように、ラットは主に腎臓髓質で自然発生的に腎臓の石灰沈着がみられますし、成書においてもそのように記載されています。

また、参考資料 62、p.641 においても「Mineralization in the renal pelvis, visualized as deposits in or on the pelvic epithelium, or in the pelvic space, occurs more frequently in rats than in any other laboratory animal species (Cousins and Geary, 1966)」を引用しています。

細胞レベルや腎臓の細かい部位に関することではございませんが、一般的にという観点ではラットでは腎臓の石灰沈着が起きやすいと思います。

事務局より：

ご担当の先生方からいただいた修正意見を反映しました。

高須専門委員：

事前に確認させていただいた毒性の修正内容並びに修正案に関して、特段の追加のコメントはございません。

## ② ラット 6 か月間反復経口投与試験（DSM 社内資料（1972）；FDA CDER（2016）にて引用）

SD ラット（雌雄、各群 15 匹）に 25(OH)D<sub>3</sub> を、表 34 のような投与群を設定して、6 か月間混餌投与する試験が実施されている。（非公表）【63】

表 34 投与群の設定

| 用量設定（μg/kg 体重/日） | 0（対照群） | 12 | 40 | 120 |
|------------------|--------|----|----|-----|
|------------------|--------|----|----|-----|

その結果、40 μg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量が対照群と比較して減少した（有意差検定なし）。

投与の影響とされる病理組織所見は表 35 のとおりである。

表 35 投与の影響とされる病理組織所見

| 投与群<br>（μg/kg 体重/日） | 病理組織所見                     |                                  |
|---------------------|----------------------------|----------------------------------|
|                     | 雄                          | 雌                                |
| 120                 | 腎盂尿結石（4/15）<br>膀胱尿結石（2/15） | 腎臓石灰沈着増加 <sup>注</sup><br>（12/15） |
| 40                  | 膀胱尿結石（2/15）                | 所見なし                             |

<sup>注</sup> 腎臓石灰沈着（雌）は、対象群 5/15 例、12 μg/kg 投与群 5/15 例、40 μg/kg 投与群 6/15 例にもみられている。

そのほか、病理組織学的検査において、雌雄で涙腺唾液腺炎や気管炎が認められたが、いずれも対照群においても同様に発現していた。

なお、一般症状、体重、血液学的検査、眼検査、臓器重量において被験物質投与に起因する影響は認められなかった。

試験実施者は、本試験では被験物質の毒性的影響はほとんどないが雌の腎臓の石灰沈着及び雄の尿結石はビタミンD作用による可能性があると考えしている（参照1）【概要書】。

FDA CDER（2016）は、高用量の投与群でみられた雌の腎臓の石灰沈着の増加及び雄の尿結石を投与に起因した毒性としている本試験の結果を引用し、薬理作用に関連する影響と評価している（参照64）【追1-a-⑧】。

本ワーキンググループとしては、40 µg/kg 体重/日以上 of 投与群において腎臓の石灰沈着又は尿路結石が認められているものの、細胞の障害等の器質的な変化を伴わない変化であり、上記①ラット90日間反復経口投与及び28日間回復性試験（DSM 社内資料（2014））の結果も踏まえ、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120 µg/kg 体重/日と判断した。

【第14回WGの記載】

事務局より：

雄の40 µg/kg 体重/日以上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は、薬理作用に関連するものとされていますが、毒性学的意義のある有害影響としてとるかどうか、ご確認をお願いします。

高須専門委員：

病理組織学的検査に関しては資料中に個別の検査結果もあり全身の検査も行われているようです。

泌尿器においては石灰、結石以外の所見は認められておらず、障害性の変化も出ていないようなので、評価書案のような判断でよろしいかと考えます。

#### （4）発がん性

以下の知見については、遺伝子改変動物を利用した試験であること及び経口以外の投与方法による試験であることから、参考資料として記載した。

##### ① 参考資料 トランスジェニックマウス 26週間発がん性試験（総説（評価書）（FDA CDER（2016））、GLP）

rasH2 マウス（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl、雌雄、各群25匹）に25(OH)D<sub>3</sub>を、表36のような投与群を設定して、26週間皮下投与する試験が実施されている。

表 36 試験群の設定

| 用量設定 (µg/kg 体重/日) | 0 (対照群) 注 | 3 | 10 | 33 |
|-------------------|-----------|---|----|----|
|-------------------|-----------|---|----|----|

注) 対照群：生理食塩水投与群 そのほか媒体投与群も設けられている（媒体の成分非公表）

その結果、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学的検査において、被験物質の投与の影響は認められなかった。被験物質投与群（雄）に、肉眼的検査における用量相関的な肺結節/腫瘍の発生頻度の増加傾向並びに病理組織学的検査における用量相関的な肺気管支肺胞腺腫及び気管支肺胞腺癌の発生頻度の増加傾向が認められた。気管支肺胞腺腫及び気管支肺胞腺癌は、**rasH2** マウスの雄で一般的に認められる腫瘍であり、また、これら肺の腫瘍性病変の発生頻度は試験実施施設の背景データ及び他の文献値と同等であり、かつ、いずれも対照群と比較して発生頻度に有意差はなかった。

これらの結果より、FDA CDER（2016）は、本試験条件下において、**25(OH)D<sub>3</sub>**に発がん性は認められないとしている。（参照 64）【追 1-a-⑧】

【第 14 回 WG の記載】

事務局より：

この発がん性試験は、ヒト由来のプロト型がん遺伝子「c-Ha-ras」を導入した **rasH2** マウスに皮下投与していますが、参考資料とすべきかご検討ください。

（栄養指針の第 1 章 第 4 評価に際しての基本的な考え方に「7 現在、JECFA 等でほとんど利用されておらず、食品安全委員会においても一般的に利用されていない試験（遺伝子改変動物を利用した試験等）は、慎重な取扱いが必要である。」と記載されています。）

なお、雄の肺における病変の発生頻度は下表のとおりです。

|                       |                                         | 生 理 食<br>塩 水 | 媒 体 | 陽 性 対<br>照 群 | 25(OH)D <sub>3</sub> |                  |                  |
|-----------------------|-----------------------------------------|--------------|-----|--------------|----------------------|------------------|------------------|
|                       |                                         |              |     |              | 3 µg/kg<br>体重/日      | 10 µg/kg<br>体重/日 | 33 µg/kg<br>体重/日 |
| n                     |                                         | 25           | 25  | 25           | 25                   | 25               | 25               |
| 肉 眼 的<br>観 察          | nodule                                  | 1            | 1   | 7            | 2                    | 3                | 2                |
|                       | mass                                    | 0            | 0   | 1            | 0                    | 0                | 2                |
| 病 理 組<br>織 学 的<br>観 察 | bronchioloalveolar<br>adenoma           | 0            | 1   | 4 *          | 1                    | 3                | 3                |
|                       | bronchioloalveolar<br>carcinoma         | 0            | 1   | 1            | 0                    | 0                | 1                |
|                       | bronchioloalveolar<br>adenoma+carcinoma | 0 \$         | 2   | 5 *          | 1                    | 3                | 4                |

\* trend for dose groups versus vehicle per FDA statistical reviewer, p<0.05

\$ trend for dose groups versus saline per FDA statistical reviewer, p<0.05

高須専門委員：

この試験は Tg マウスを使用しているため評価に用いるのは適当でないですが、試験自体は成立しているように思いますし、他に発がん性に関する情報がないことを考えると、参考資料として載せることはよろしいかと思います。

## (5) 生殖発生毒性

### ① ラット生殖毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975)) ; FDA CDER (2016) にて引用)

SD ラット (各群雄 10 匹、雌 20 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D<sub>3</sub> を、表 37 のような投与群を設定して、雄については交配前 60 日から交配期間終了まで、雌については交配前 14 日から分娩まで、強制経口投与する生殖毒性試験が実施されている。(非公表)【65】

表 37 用量設定

| 用量設定 (µg/kg 体重/日) | 0 (対照群) 注 | 12 | 40 |
|-------------------|-----------|----|----|
|-------------------|-----------|----|----|

注：対照群には媒体（コーン油）のみ投与

その結果、被験物質に起因する影響は認められなかったが、以下の所見が認められた。12 µg/kg 体重/日投与群の雌雄の親動物で対照群と比べ体重が軽度低下したが有意差は認められなかった。12 µg/kg 体重/日投与群の雌親動物 1 例で死産（死産児数 10 匹）が認められて平均死産児数が対照群と比べ高値となったが、用量相関性が認められなかった。(非公表)【65】

FDA CDER (2016) は、生殖能、妊娠及び出産に対する影響は認められなかったとしている。(参照 64)【追 1-a-⑧】

本ワーキンググループは、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 40 µg/kg 体重/日と判断した。

### ② ラット発生毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975) ; FDA CDER (2016) にて引用)

妊娠 SD ラット (交尾確認日が妊娠 0 日 ; 雌、各群 12 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D<sub>3</sub> を、表 38 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。(非公表)【65】

表 38 用量設定

| 用量設定 (µg/kg 体重/日) | 0 (対照群) 注 | 12 | 40 |
|-------------------|-----------|----|----|
|-------------------|-----------|----|----|

注：対照群には媒体（コーン油）のみ投与

その結果、親動物及び胎児の発生に被験物質による影響は認められなかったが、以下の所見が認められた。

＜母動物＞

- ・投与群の母動物の体重が対照群に比べて低かった。

＜胚・胎児＞

- ・ 12 µg/kg 体重/日投与群の 1 腹での胎児数が 5 匹のみであったために当該投与群の平均同腹児数が対照群に比べて低値であった。
- ・ 40 µg/kg 体重/日投与群の胎児 1 匹に肋骨の骨格異常が認められた。
- ・ 12 µg/kg 体重/日投与群の矮小な胎児 1 匹に頭蓋骨の未骨化及び第 5 中手骨欠損が認められた。（非公表）【65】

FDA CDER（2016）は、本試験結果及び下記③ラット発生毒性試験とともにラット発生毒性試験として総合的に評価して、催奇形性は認められないとしている。（参照 64）【追 1-a-⑧】。

本ワーキンググループは、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 40 µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した。

### ③ ラット発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975）；FDA CDER（2016）にて引用）

妊娠 SD ラット（交尾確認日が妊娠 0 日；雌、各群 12 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D<sub>3</sub> を、表 39 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。（非公表）【65】

表 39 用量設定

| 用量設定（µg/kg 体重/日） | 0（対照群） <sup>注</sup> | 60 |
|------------------|---------------------|----|
|------------------|---------------------|----|

<sup>注</sup> 対照群には媒体（コーン油）のみ投与

その結果、被験物質による影響は認められなかったが、以下の所見が認められた。60 µg/kg 体重/日投与群において、同腹の胎児 3 匹に骨格異常が認められたが、胎児所見（異常や変異）の発生頻度は低く、対照群と同程度であった。（非公表）【65】

FDA CDER（2016）は、上記②ラット発生毒性試験とともにラット発生毒性試験として総合的に評価して、投与群において母動物の体重増加抑制や胎児の骨格異常が増加したが、催奇形性は認められないとしている（参照 64）【追 1-a-⑧】。

本ワーキンググループは、本試験における胎児の発生に係る NOAEL は 60 µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した。

### ④ ラット周産期及び授乳期投与試験（DSM 社社内資料（1975）；FDA CDER（2016）にて引用）

SD ラット（雌、各群 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D<sub>3</sub> を、表 40 のような投与群を設定して、妊娠 15 日から児動物が離乳する 21 日齢までの周産

期及び授乳期に強制経口投与する試験が実施されている。(非公表)【65】

表 40 用量設定

| 用量設定 (µg/kg 体重/日) | 0 (対照群) 注 | 12 | 40 | 60 |
|-------------------|-----------|----|----|----|
|-------------------|-----------|----|----|----|

注) 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

その結果、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質の影響は認められず、投与群における各種測定値は対照群と同程度であった。(非公表)【65】

FDA CDER (2016) は、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質の影響は見られなかったとしている。(参照 64)【追 1-a-⑧】

本ワーキンググループは、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 60 µg/kg 体重/日と判断した。

#### ⑤ ウサギ発生毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975) ; FDA CDER (2016) にて引用)

妊娠ダッチベルテッドウサギ (交配日が妊娠 0 日 ; 雌、各群 15 又は 18 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D<sub>3</sub> を、表 41 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。(非公表)【65】

表 41 用量設定

| 用量設定 (µg/kg 体重/日) | 0 (対照群) | 5 | 25 | 50 |
|-------------------|---------|---|----|----|
|-------------------|---------|---|----|----|

その結果、5 µg/kg 体重/日投与群で異常は見られなかったが、25 µg/kg 体重/日以上投与群で、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加した。この結果から、25(OH)D<sub>3</sub> は 25 µg/kg 体重/日以上投与群の用量でウサギの胎児に催奇形性を示すとしている。(非公表)【65】

FDA CDER (2016) は、25 µg/kg 体重/日以上投与群の用量で骨格異常及び解剖学的奇形が見られたとしている。(参照 64)【追 1-a-⑧】

指定等要請者は、ウサギはビタミン D に対して極めて感受性が高く、要求量以上のカルシウムを吸収することから、本試験において認められた所見は、ウサギの特性に起因していると説明している。(参照 1、非公表)【概要書、66】

本ワーキンググループは、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 µg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。25 µg/kg 体重/日以上投与群の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 D<sub>3</sub> 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考えるが、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。

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

ウサギでは、25  $\mu\text{g/kg}$  体重/日以上での投与群で骨格異常が認められています。

WG の判断についてご確認をお願いします。

1

事務局より：

第 14 回 WG の議論等を踏まえ、WG の判断について追記しました。ご確認をお願いします。

宇佐見専門委員：

母動物の生殖に及ぼす影響と発生毒性は別です。

「母動物に対する一般毒性及び生殖に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50  $\mu\text{g/kg}$  体重/日」としてください。

妊娠率や出産率といった生殖能に対する影響「生殖毒性」ではなく、卵巢（妊娠黄体数）と子宮（生存胎児数、吸収胚数）の生殖器における影響を評価した結果なので、「生殖に係る」が適切と思われます。

必然性はないのかもしれませんが、生殖に関する影響は見られなかったという意味で記載するべきだと思います。

北條専門参考人：

発生毒性試験における「母動物の生殖に及ぼす影響」、すなわち母動物の生殖器である卵巢と子宮での検査項目のうち、卵巢での検査項目である「妊娠黄体数」は妊娠 6 日からの被験物質投与開始前に生じる事象の「排卵」の数を示しており、通常、発生毒性の評価には取り扱われておりません。一方、子宮での検査項目である「生存胎児数/死亡胎児数/吸収胚数」は発生毒性の評価項目ですので、発生毒性試験では「母動物に対する生殖に係る NOAEL」を言及する必然性はないと思います。したがって、事務局からの修正案に同意したいと思います。

宇佐見専門委員：

（「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、」の部分について）母動物で影響のない投与量であることは必ずしも重要ではありません。

母動物で影響のある濃度で発生毒性が認められるものはよくあります。

また、母動物に影響がなかったという、高カルシウム血症のためであるという根拠が無くなります。

「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、」はなしのままでお願いします。

北條専門参考人：

母体毒性が認められなかった用量での発生毒性影響の発現については、ADI を求める際の追加の安全係数を考慮する際に関連するものと思われます。

私としては「ヒトに対する催奇形性に留意する必要があるのではないか」と思っております。

宇佐見専門委員：

考えを述べます。

母動物に影響がない場合について、催奇形性物質の分類では考慮するかもしれませんが、追加の安全係数については聞いたことがありません。

留意する必要があるのは、高カルシウム血症となった場合には胎児に影響があるかもしれないという意味だけです。

当該ウサギが高カルシウム血症であったというデータも無いので、考慮ではなくて留意だと思っています。

高カルシウム血症のデータが無いので、単に催奇形性有りでもよいとおもいますが、留意したいと思います。

ということで、「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、」は必要は無いと思います。

## (6) アレルゲン性

25(OH)D<sub>3</sub> を被験物質としたアレルゲン性に関する試験成績は提出されていない。

## (7) 毒性のまとめ

遺伝毒性については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験 (DSM 社内資料 (2014)) 又はラット 6 か月間反復経口投与試験 (DSM 社内資料 (1972)) において認められた腎臓の石灰沈着、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成、卵巣の間質細胞の肥大及び尿路結石については、毒性学的な意義の乏しい変化であること又は 25(OH)D<sub>3</sub> の毒性所見ではないと判断されることから、反復投与毒性に係る NOAEL をラット 6 か月間反復経口投与試験 (DSM 社内資料 (1972)) の最高用量である 120 µg/kg 体重/日と判断した。

生殖毒性については、ラット生殖毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975)) において、いずれの用量でも親動物、生殖能、妊娠及び出産に被験物質投与の影響は認められなかったことから、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 40 µg/kg 体重/日と判断した。

発生毒性については、ウサギ発生毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975)) において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する

1 一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生  
2 毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された  
3 骨格奇形については、ウサギがビタミン D<sub>3</sub> に対する感受性が高く、要求量以  
4 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  
5 ためとの説明がされているが、母動物では影響が認められなかった用量で認め  
6 られたものであり、留意する必要があると考えた。

7 以上のことから、本ワーキンググループとしては、25(OH)D<sub>3</sub> の最小の  
8 NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

9 事務局より：

第 14 回 WG の議論等を踏まえ、毒性のまとめを作成しました。ご確認をお願い  
します。

高須専門委員：

毒性のまとめの記載に関して、特段の追加のコメントはございません。

林専門参考人：

特にコメントはありません。

# 1 III. 一日摂取量の推計等

2

[第 10 回 WG で確認された論点]

(1) 指定等要請者による 25(OH)D の摂取量の推計手法（設定した食品群、25(OH)D の報告値（最大値）の利用）に基づき評価は可能か。

特に、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品（以下「カプセル等」という。）を 1 日 1 錠（要請者は 200 mg と仮定）摂取することで 25(OH)D<sub>3</sub>を 10 μg/日摂取するという指定等要請者の推計は、カプセル等の摂取量を 200 mg/日以下に管理できる場合に限って妥当と考えられる。ULadd 等と摂取量の比較の参考として、WG で摂取量推計を実施するために、1 日あたりのカプセル・錠剤等の摂取量の目安（1 日 1 錠という目安が表示されていた場合に誤ってどの程度摂取しうるか）を仮定することはできるか。

(2) 概要書では国民平均（1 歳以上）の食品群別摂取量を基に推計しているが、小児（1～6 歳）等の年代別の推計についても考慮する必要があるのではないか。

(3) 日光ばく露によるビタミン D<sub>3</sub>の体内での合成量についても推計が必要ではないか。その際、季節や緯度、日照度による変動の幅についても、確認することが必要ではないか。

3

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

(1) 一日摂取量の推計については、栄養成分関連添加物に関する食品健康栄養評価指針に沿って、

1. 使用対象食品の喫食量に栄養成分関連添加物の使用量を乗じて求める摂取量

2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量

の順で記載し、さらに

3. 日光ばく露による体内での合成量

を記載しています。

(2) 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。

石見専門委員：

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。このような場合は、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。

瀧本専門委員：

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

石見専門委員：

乳児は 1 歳未満であり、瀧本先生がご指摘のように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、両者は別途評価が必要であると考えますので、表記としては、「乳児等」から「乳児・小児等」としたほうが良いと考えます。

事務局より：

ご意見を踏まえ、上記（2）中、「乳児等」は「乳児・小児等」に修正しました。

4

# 1. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D<sub>3</sub> の摂取量

## (1) 通常の食品形態の食品からの摂取量

指定等要請者は、通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D<sub>3</sub> の一日摂取量を以下のように推計している。(参照 1) 【概要書】

本品目はビタミン D<sub>3</sub> の代替使用を見込んでいる。現在市場にあるビタミン D 強化食品を調査し、25(OH)D<sub>3</sub> による強化が考えにくい生鮮食品を除いた、使用基準案に設定したサプリメント以外の食品に添加されると仮定した。平成 28 年国民健康・栄養調査における当該食品類の食品群別摂取量の総和は 647.2g (約 650g) であり、これに使用基準案の上限値 (1 kg につき 10 µg) を乗じ、指定後の添加物由来の 25(OH)D<sub>3</sub> の一日摂取量を国民全体 (1 歳以上) について、6.5 µg/人/日と推計した。(参照 87、1) 【59】 【概要書】

本ワーキンググループとしては、表 42 のとおり、令和元年国民健康・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 (1 kg につき 10 µg) を乗じ、添加物由来の 25(OH)D<sub>3</sub> の一日摂取量を国民全体 (1 歳以上) について、6.50 µg/人/日と推計した。(参照 88) 【s31】

表 42 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D<sub>3</sub> の推定一日摂取量 (カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品を除く)

| 食品群       |            |                    | 食 品 の 平 均 摂 取 量<br>(g) | 25(OH)D <sub>3</sub> の規<br>格基準案の上限 | 25(OH)D <sub>3</sub> の推定一日<br>摂取量 (μg/人/日) |
|-----------|------------|--------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
|           |            |                    | 国民平均 (1 歳以上)           | 値 (μg/kg)                          | 国民平均 (1 歳以上)                               |
| 穀類        | 小麦・加<br>工品 | そ の 他 の 小<br>麦加工品  | 5.7                    | 10                                 | 0.057                                      |
|           | その他の穀物・加工品 |                    | 9.9                    | 10                                 | 0.099                                      |
| 野菜類       | 野菜ジュース     |                    | 12.4                   | 10                                 | 0.124                                      |
| 果実類       | ジャム        |                    | 1.3                    | 10                                 | 0.013                                      |
|           | 果汁・果汁飲料    |                    | 8.7                    | 10                                 | 0.087                                      |
| 魚介類       | 魚介加工<br>品  | 魚 肉 ハ ム ・<br>ソーセージ | 0.8                    | 10                                 | 0.008                                      |
| 肉類        | 畜肉         | ハ ム ・ ソ ー<br>セージ類  | 13.4                   | 10                                 | 0.134                                      |
| 乳類        | 牛乳・<br>乳製品 | チー ズ               | 3.9                    | 10                                 | 0.039                                      |
|           |            | 発 酵 乳 ・ 乳<br>酸菌飲料  | 36.8                   | 10                                 | 0.368                                      |
|           |            | そ の 他 の 乳<br>製品    | 8.8                    | 10                                 | 0.088                                      |
| 油脂類       |            |                    | 11.2                   | 10                                 | 0.112                                      |
| 菓子類       |            |                    | 25.7                   | 10                                 | 0.257                                      |
| 嗜好飲<br>料類 | その他の嗜好飲料   |                    | 511.8                  | 10                                 | 5.118                                      |
| 合計        |            |                    | 650.4                  |                                    | 6.504                                      |

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

指定等要請者の推計の方法に基づき、最新の国民健康・栄養調査報告（令和元年）の食品群別食品摂取量のデータを用いて推計しています。この推計が妥当か、ご確認をお願いします。

柴田専門委員：

妥当である。

石見専門委員：

特段の問題はないと考えます。

## （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

指定等要請者は、通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D<sub>3</sub> の一日摂取量を以下のように推計している。

現在一日に摂取する重量が約 100～300 mg 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（参照89）【78】。指定後はビタミン D から 25(OH)D<sub>3</sub> への代替が想定されるため、使用基準案の上限値（1 kg につき 50 mg）まで 25(OH)D<sub>3</sub> を使用したサプリメントを、一日 200 mg 摂取した場合を想定し、一日摂取量は 10 µg/人/日と推計した。（参照 1）【概要書】

本ワーキンググループとしては、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、300 mg 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 µg/人/日と推計した。

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

本ワーキンググループとしての考えを記載するに当たって、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品（サプリメント）からの摂取量について、指定等要請者は、「一日 200 mg 摂取した場合を想定し」、使用基準案の上限値を乗じて一日摂取量は 10 µg/人/日と推計していますが、この推計は妥当でしょうか。

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、300 mg 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。（この場合、300 mg に使用基準案の上限値を乗じると、一日摂取量は 15 µg/人/日と推計されます。）

柴田専門委員：

2 例あるビタミン D サプリメントを両方とも 200 mg の錠剤にするという条件では妥当である。

申請者は 200mg の錠剤にするといっているので、それで計算すればよいと思いました。

石見専門委員：

安全性を評価する場合は、ワーストケースを想定する必要があると考えます。この場合は、300 mg を摂取することを想定するのが適切ではないでしょうか。

瀧本専門委員

石見先生のコメントに同意です

石見専門委員：

特保の錠剤・カプセル型の食品については、5 倍量の過剰摂取が想定されるとして、過剰

摂取試験が実施されています。また、一般食品では 3 倍量の過剰摂取試験を実施しています。

事務局より：

使用基準案では、25(OH)D<sub>3</sub>の使用量は、サプリメント 1 kg 当たり 50mg 以下でなければならない、との旨が規定されていますが、サプリメントの摂取量の上限の定めはございません。

また、添加物として指定された場合、その使用は、指定等要請者のみに限定されるものではございません。

柴田専門委員：

他の会社のことまで考えていませんでした。すると、案の方がいいですね。

石見専門委員：

申請者の回答書（参考資料 1）で、25(OH)D はオーストラリアでは **Complementary Medicine** として、医薬品または医薬部外品としての製造管理、品質管理がなされているとされています。現時点ではこれらの原料登録を申請したところであり、製品の販売及び使用実態はないとのことです。このようにオーストラリアでの実態は、日本での食品添加物としての取り扱いとは異なっていることに留意する必要があります。日本の制度で栄養機能食品（ビタミン D）の場合は、上限量が 5  $\mu$ g と規定されていますが、単なる健康食品として販売する場合には摂取量に関する規定はありません。

1

事務局より：

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いては、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、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定した推計を記載しました。ご確認をお願いします。

2

## 3 2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量

### 4 (1) 25(OH)D<sub>3</sub>

5 指定等要請者は、食品中からの 25(OH)D<sub>3</sub> の一日摂取量を以下のように推計  
6 している。（参照 1）【概要書】

7 25(OH)D<sub>3</sub>は、魚類、肉類及び卵類等に含まれていることが知られているが、  
8 日本における食品中の含量を示した報告は少なく、日本食品標準成分表でビタ  
9 ミンD代謝物の情報が記載されているのは卵類（全卵・卵黄）と乳類（牛乳・  
10 人乳）のみである。（参照54、90）【54、72】

11 このため、国外の報告であるが、Schmid ら（2013）及び Dunlop ら（2017）  
12 が報告している食品中の 25(OH)D<sub>3</sub> の含量の最大値に、平成 28 年国民健康・  
13 栄養調査報告から得られる食品群別摂取量の平均値を乗じて、その一日摂取量  
14 を国民全体（1 歳以上）について、1.17  $\mu$ g/人/日と推計した。（参照91、92）  
15 【71、73】

16 本ワーキンググループとしては、表 43 のとおり、Schmid ら（2013）及び  
17 Dunlop ら（2017）が報告している食品中の 25(OH)D<sub>3</sub> の含量の最大値に、令  
18 和元年国民健康・栄養調査から得られる食品群別摂取量の平均値を乗じて、そ  
19 の一日摂取量を国民全体（1 歳以上）について、1.25  $\mu$ g/人/日と推計した。

(参照 88) 【s31】

表 43 各食品群における 25(OH)D<sub>3</sub> の含量及び推定一日摂取量<sup>注 1</sup>

| 食品群         |         |               | 25(OH)D <sub>3</sub> 含量 (µg/kg)       |                                               |                  | ④<br>食品群別食品<br>摂取量<br>(g/人/<br>日) | 食品群別 25(OH)D <sub>3</sub><br>摂取量 (µg/人/日)<br>(③×④÷1000) |
|-------------|---------|---------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
|             |         |               | ①<br>Schmid ら<br>(2013) 参照 91<br>【71】 | ②<br>Dunlop ら<br>(2017) 参<br>照 92 【73】<br>注 7 | ③<br>①と②の<br>最大値 |                                   |                                                         |
| 魚<br>介<br>類 | 生魚介類    |               | ND～2.5                                | 3.0～7.0                                       | 7.0              | 37.4                              | 0.26                                                    |
|             | 魚介加工品   |               | 1.1                                   | —                                             | 1.1              | 26.6                              | 0.029                                                   |
| 肉<br>類      | 畜肉      | 牛肉            | 0.2～5.8                               | —                                             | 5.8              | 15.2                              | 0.088                                                   |
|             |         | 豚肉            | 0.6～1.4 注 2                           | —                                             | 1.4              | 40.5                              | 0.057                                                   |
|             |         | ハム、ソー<br>セージ類 |                                       |                                               |                  | 13.4                              | 0.019                                                   |
|             |         | その他の畜<br>肉    | 5.7～12<br>(ラム肉) 注 3                   | —                                             | 12               | 0.2                               | 0.0024                                                  |
|             | 鳥肉      | 鶏肉            | 2.0～2.5 注 4                           | —                                             | 2.5              | 32.2                              | 0.081                                                   |
|             |         | その他の鳥<br>肉    |                                       |                                               |                  | 0.1                               | 0.00025                                                 |
|             | 肉類 (内臓) |               | 0.8～23.3                              | —                                             | 23.3             | 1.3                               | 0.030                                                   |
|             | その他の肉類  |               | 5.7～12 注 3                            | —                                             | 12.0             | 0.1                               | 0.0012                                                  |
|             | 卵類      |               | 3.8                                   | 1～15                                          | 15               | 40.4                              | 0.61                                                    |
| 乳<br>類      | 牛       | 牛乳            | 0.041～0.36 注 5                        | —                                             | 0.36             | 81.6                              | 0.029                                                   |
|             |         | チーズ           | 0.5                                   | —                                             | 0.5              | 3.9                               | 0.0020                                                  |
|             | 乳製<br>品 | 発酵乳・乳<br>酸菌飲料 | 0.27～0.90<br>(クリーム) 注 6               | —                                             | 0.90             | 36.8                              | 0.033                                                   |
|             |         | その他の乳<br>製品   |                                       |                                               |                  | 8.8                               | 0.0079                                                  |
| 油脂類         |         | バター           | 0.50～0.96                             | —                                             | 0.96             | 1.1                               | 0.0011                                                  |
| 合計          |         |               |                                       |                                               |                  |                                   | 1.248                                                   |

ND：検出されず。

注 1) — 情報なし。

注 2) 文献中には 69.3 µg/kg の値があったが、他との差が大きいため指定等要請者は除外。また、「ハム、ソーセージ類」に対応するデータがないことから、指定等要請者は豚肉の値を用いている。

注 3) 食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者はラム肉の値を用いている。

注 4) 食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者は鶏肉の値を用いている。

注 5) 0.042～0.37 µg/L を、100 mL=103.2 g (日本食品成分表七訂 (2015)) を用いて換算。

注 6) 食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者はクリームの値を用いている。

注 7) 原著では µg/100g の単位で記載

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

指定等要請者の推計の方法に基づき、最新の国民健康・栄養調査報告の食品群別食品摂取量のデータを用いて推計しています。この推計が妥当か、ご確認をお願いします。

柴田専門委員：

妥当である。

石見専門委員

特に問題ないと考えます

瀧本専門委員

問題ございません。

## (2) ビタミン D

令和元年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）によれば、日本人のビタミン D の一日摂取量は国民平均（1 歳以上）で平均 6.9  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、標準偏差 8.6  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、中央値 3.4  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ である。（参照 88）【s31】

また、「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」策定検討会報告書によれば、健康成人（男女各 121 名）を対象に、全国 4 地域において 4 季節 4 日間（合計 16 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、ビタミン D の摂取量の中央値は、30～49 歳男性（54 名）、51～81 歳男性（67 名）、30～49 歳女性（58 名）及び 50～63 歳女性（63 名）において、7.2、11.2、5.9 及び 8.9  $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。同報告書では、国民・健康栄養調査で報告された中央値は、これよりかなり小さいがその理由については、調査日数の違いに加えて、季節や調査方法の違いが考えられるが詳細は明らかでないとした上で、全国 4 地域における調査結果データの中央値の単純平均値 8.3  $\mu\text{g}/\text{日}$ を丸めて 8.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ を目安量としている。（参照 31）【s29】

栞原ら（2018）によれば、熊本県玉名市（北緯 32° 55' ）の病院職員の 23～58 歳の男女 40 名及び長野県東御市（北緯 36° 20' ）の介護施設職員を対象に、簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いた食事調査を行った結果、103 名全体の中央値は、12.2（第 1 四分位数:7.9、第 3 四分位数:17.5） $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。（参照 93）【追 5-b】

西脇ら（2018）によれば、北海道積丹町在住・在勤の 20～60 歳の健康な男女 59 名を対象に、自記式食事歴法質問票（Diet History Questionnaire : DHQ）を用いた 1 か月間の食事調査（調査期間 8 月～9 月）を行った結果、ビタミン D の摂取量（粗値）の平均値は男性で 5.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性で 5.3  $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。（参照 94）【追 5-c】

指定等要請者は、調査毎に調査期間や対象年齢、統計方法にバラつきがあるが、これらの結果から、成人におけるビタミン D の摂取量の平均値が 10  $\mu\text{g}/\text{日}$ を超える可能性は低いと考察している。

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、

1 栗原ら（2018）の12.2 µg/日が最大ではあるものの、ビタミンDの摂取量は、  
2 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  
3 節4日間ずつの食事を秤量式食事記録法の結果に基づき、その結果の中央値の  
4 うち最大である11.2 µg/日をビタミンDの摂取量と推定した。

5 [第14回WG時の記載]

事務局より：

調査対象は男女各121名ですが、全国4地域において4季節にわたり、各4日間の合計16  
日間に及ぶ調査結果を引用し、また、同調査結果のうち、摂取量の最大値として、51～81  
歳男性（67名）の11.2 µg/日を記載した案としています。ご確認をお願いします。

柴田専門委員：

妥当である。

石見専門委員：

妥当であると考えます

瀧本専門委員：

問題ございません。

### 6 3. 日光ばく露による体内での合成量

7 指定等要請者は、日本における日光ばく露によるビタミンD<sub>3</sub>の体内での合成  
8 量は、変動幅が大きい、とりうる最大値を推計するため、皮膚で生合成される  
9 ビタミンD<sub>3</sub>量が測定された7月の神戸市の報告（600 cm<sup>2</sup>の皮膚<sup>26</sup>で17.9 µg/日）  
10 に対して、神戸市の紫外線量と国内で紫外線量の高い那覇市（7月の紫外線量が  
11 最も高い）の紫外線量の比（約1.2倍）を用いて約21.5 µg/日と推計している。

12 （参照26）【補足資料（1）-2】

13 本ワーキンググループとしては、日本における日光ばく露によるビタミンD<sub>3</sub>  
14 の体内での合成量は、最大21.5 µg/人/日と推計した。  
15

16 [第14回WG時の記載]

事務局より：

第10回WGにおいて、我が国における日光ばく露により生成するビタミンD<sub>3</sub>の最大値を  
推計する必要があるとされました。下記により提出された補足資料（令和2年3月9日付け  
【補足資料（1）-2】）に基づき、文案を作成しています。

依頼事項 日本における日光ばく露によるビタミンD<sub>3</sub>の体内での合成量の範囲を考察  
し、とりうる最大値について推計すること。

<sup>26</sup> 顔面及び両手の甲の面積に相当

石見専門委員：

日光ばく露量も考慮する必要があると考えます。日本人の食事摂取基準のビタミンDの章に日光ばく露によるビタミンD産生量に関する記載があります。

瀧本専門委員：

石見先生のコメントに同意です

1  
2  
3

#### 4. 一日摂取量の推計等のまとめ

[第14回WG時の記載]

事務局より：

(1) ビタミンD<sub>3</sub>摂取量は25(OH)D<sub>3</sub>摂取量へ変換して、25(OH)D<sub>3</sub>摂取量と合計して考えることは可能でしょうか。

ビタミンDの摂取量を25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量相当量に変換するため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。

$$(\text{25(OH)D}_3 \text{ の摂取量相当量}) = (\text{ビタミンD 摂取量}) \times (\text{変換係数 A})$$

(2) 補足資料(令和2年6月25日付け)によると、指定等要請者は、ビタミンDに対する25(OH)D<sub>3</sub>の相対効力は、1日当たりの25(OH)D<sub>3</sub>投与量が60 µg/日以下の場合は約3倍であるとしていることから、上式中、変換係数は1/3とし、下表の(C)列のとおり25(OH)D<sub>3</sub>相当量を推定しています。

計算式及び変換係数についてご確認をお願いします。

なお、変換係数を確認いただきましたら、「摂取又は体内で合成されたビタミンDに係る25(OH)D<sub>3</sub>としての相当量」として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：

(1) について 妥当である。

(2) について 1/3 で計算しているので妥当である。

(2) なお書きの段落について 同意です。

松井専門委員：

Quesada-Gomez ら【追2 1-⑤】の見解では係数はビタミンD栄養状態によって変化しています。そこでコメントをしています。

25(OH)D<sub>3</sub>の有害影響試験が多数あればよいのですが、少ないまたはないならば、ビタミンD<sub>3</sub>による有害影響をもとに検討する可能性があります。

その場合は、25(OH)D濃度の上昇を基に25(OH)D<sub>3</sub>摂取量をビタミンD<sub>3</sub>摂取量に変換

して検討することになると思います。

瀧本専門委員：

松井先生のコメントにもあります通り 25(OH)D<sub>3</sub> 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方が食事摂取基準との比較もできて良いのではないかと思います。

25(OH)D<sub>3</sub> 相当量の推計方法は本内容で結構です。

石見専門委員：

ヒトを対象としたビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の介入試験における血中 25(OH)D 濃度の結果からは、換算係数は約 3 となりますが、吸収機構の違いや摂取側の栄養状態等による栄養及び毒性の観点から、ビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の活性の関係（活性が同等となる量の関係等について）は明確にはなっていないのではないのでしょうか。

1

|                      | 25(OH)D <sub>3</sub><br>推計一日摂取量 (A)                                                  | ビタミン D<br>推計一日摂取量 (B) | (B) の 25(OH)D <sub>3</sub> 相<br>当量（仮に変換係数を<br>1/3 とした場合）<br>(C) |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 本品目由来<br>(栄養強化)      | カプセル・錠剤等通常の<br>食品形態でない食品以外<br>6.50 µg/人/日<br>カプセル・錠剤等通常の<br>食品形態でない食品<br>1015 µg/人/日 |                       |                                                                 |
| バックグラウンド<br>としての食事由来 | 1.25 µg/人/日                                                                          | 11.2 µg/人/日           | 3.73 µg/人/日                                                     |
| 日光ばく露による<br>体内での生成由来 |                                                                                      | 21.5 µg/人/日           | 7.17 µg/人/日                                                     |
| 合計                   | 17.7522.75 µg/人/日                                                                    | 32.7 µg/人/日           | 10.90 µg/人/日                                                    |

2

事務局より：

ヒトにおけるビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の活性の関係について、改めて補足資料の提出を依頼していますので、その提出を受けて、一日摂取量の推計等のまとめについてご議論いただく予定です。

林専門参考人：

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)<sub>2</sub>D→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、もどかしい感じです。

3

1 IV. 食品健康影響評価

2

事務局より：  
追って作成します。

3

4

5

＜別紙1：略称＞

| 略称   | 名称等                                            |
|------|------------------------------------------------|
| BMI  | Body Mass Index                                |
| CKD  | chronic kidney disease：慢性腎臓病                   |
| GRAS | Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる       |
| GSFA | General Standard for Food Additives：コーデックス一般規格 |
| IOM  | Institute of Medicine：米国医学研究所                  |
| SHPT | secondary hyperparathyroidism：二次性副甲状腺機能亢進症     |
| TAR  | 総投与（処理）放射能                                     |
| UF   | Uncertainty Factor：不確実係数                       |
| VDR  | Vitamin D receptor：ビタミン D 受容体                  |
| VDRE | vitamin D-responsive elements：ビタミン D 応答配列      |

＜別紙2：ビタミンDの耐容上限量＞

表—ビタミンDの耐容上限量（UL）（μg/日）—

| —         | 食事摂取基準<br>—(2020年版)—<br>—(案)— <sup>注</sup> | 米国IOM<br>—(2011)— | 欧州<br>EFSA(2017)・<br>EFSA(2018) | 豪州NZ<br>NHMRC・<br>MoC(2006)— |
|-----------|--------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 0～5（月）—   | 25                                         | 25                | 25                              | 25                           |
| 6～11（月）—  | —                                          | 38                | 35                              | —                            |
| 1～2（歳）—   | 20                                         | 63                | 50                              | 80                           |
| 3（歳）—     | 30                                         | —                 | —                               | —                            |
| 4～5（歳）—   | —                                          | 75                | —                               | —                            |
| 6～8（歳）—   | 40                                         | —                 | —                               | —                            |
| 9（歳）—     | —                                          | 100               | —                               | —                            |
| 10（歳）—    | 60                                         | —                 | —                               | —                            |
| 11（歳）—    | —                                          | —                 | 100                             | —                            |
| 12～14（歳）— | 80                                         | —                 | —                               | —                            |
| 15～17（歳）— | 90                                         | —                 | —                               | —                            |
| 18以上（歳）—  | 100                                        | —                 | —                               | —                            |
| 妊婦        | 100                                        | 100               | 100                             | 80                           |
| 授乳婦       | 100                                        | 100               | 100                             | 80                           |

注）日照により皮膚でビタミン D が産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日照を心がけるとともに、ビタミン D の摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

—(参照 28、31、33、36)—

事務局より：

＜別紙２：ビタミンＤの耐容上限量＞は、本文中（Ⅰ．９．）に移動しました。

## 1 <参照>

- 1 【概要書】DSM 株式会社：25-ヒドロキシカルシフェロール概要書，2019（平成31）年2月15日
- 2 【9】飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和二十八年法律第三十五号）第三条第一項の規定に基づき、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令，平成28年農林水産省令第15号，平成28年3月23日
- 3 【19】Calcifediol. the United States Pharmacopeial Convention: The United States Pharmacopeia 41, Official Monographs, 2018; 616
- 4 【38】Calcifediol. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information: PubChem  
Available online at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6441383>, 2018年7月アクセス
- 5 【15】Calcifediol. Council of Europe: European Pharmacopoeia 9.0 Volume I, 2017; 1901-1902
- 6 【41】DSM 社社内資料: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール製造用原体 安定性資料, 2007（非公表）
- 7 【42】DSM 社社内資料: ヨーグルト中の 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの安定性試験計画書，ヨーグルト中の 25(OH)D<sub>3</sub> の安定性試験報告書，2016 年、（非公表）
- 8 【1】日本ビタミン学会：ビタミン D. ビタミンの事典，朝倉書店，1996; 68-90
- 9 【10】日本ビタミン学会：ビタミン D. ビタミン学，1980; 99-109
- 10 【39】DSM 社社内資料: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール製造方法（非公表）
- 11 【4】エルゴカルシフェロール，コレカルシフェロール．厚生労働省，消費者庁：第9版食品添加物公定書 2018；460-461，609
- 12 【12】Codex Alimentarius: GSFA Online, Food Additive Index (updated up to the 40th Session of the Codex Alimentarius Commission (2017). Available online at: <http://www.fao.org/gsfaonline/additives/index.html>, 2018 年 1 月アクセス
- 13 【13】Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2017), 2017; 1-9
- 14 【17】Food and Drug Administration: Food Additive Status List, 2018. Available online at: <https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm091048.htm>, 2018 年 2 月アクセス
- 15 【20】Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, §184.1950. Vitamin D., §172.379. Vitamin D 2., §172.380. Vitamin D 3. Available online at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>, 2018 年 1 月アクセス
- 16 【16】Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Official Journal of the European Union, 2008; L354/16-33
- 17 【22】Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 8 Food additive names and code numbers (for statement of ingredients). As at 13 April 2017
- 18 【23】Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 17 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017

- 
- 19 【25】 Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 1.3.2 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
- 20 【追 1-a-③】 RAYALDEE PRESCRIBING INFORMATION, OPKO Ireland Global Holdings Ltd 2016.
- 21 【追 1-a-④】 FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016. Available online at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208010Orig1\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208010Orig1_toc.cfm)
- 22 【追 1-b】 Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: RAYALDEE, 2018. Available online at: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?jsessionid=15155B6D4E49A07BEE45532BCADE2096>
- 23 【追 1-c】 技術データシート (DSM 社邦訳) Hydroferol 0.266mg Cápsulas Blandas, Ficha Técnica, 2015
- 24 【追 1-e】 技術データシート (DSM 社邦訳) Hydroferol 0.1mg/ml goats orales en solución, Ficha Técnica, 2015
- 25 【追 3 9-①】 ベルギー : Dédrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 製品特性の要約
- 26 【補足資料 (1) -2】 厚生労働省, 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 2 年 3 月
- 27 【補足資料 (3)】 厚生労働省, 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
- 28 【18】 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 584. Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe in Feed and Drinking Water of Animals: 25-Hydroxyvitamin D3. Federal Register 2007; 72 (51): 12560-12564
- 29 【14】 Commission Regulation (EC) No 887/2009 of 25 September 2009, concerning the authorisation of a stabilised form of 25-hydroxycholecalciferol as a feed additive for chickens for fattening, turkeys for fattening, other poultry and pigs. Official Journal of the European Union, 2009; L254/68-70
- 30 【24】 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Australian Government: Animal feed products. Available online at: <https://apvma.gov.au/node/10631>, 2018 年 2 月アクセス
- 31 【s29】 厚生労働省, 「日本人の食事摂取基準」策定検討委員会報告書, 2019
- 32 【27】 DSM 社: 25(OH)D<sub>3</sub> 安全性評価結果検索結果 (JECFA) , 2018. Available online at: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>, 2018 年 2 月アクセス
- 33 【28】 DSM 社: ビタミン D<sub>2</sub>、ビタミン D<sub>3</sub>, 安全性評価結果検索結果 (JECFA) , 2018. Available online at: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>, 2018 年 2 月アクセス
- 34 【31】 Institute of Medicine of the National Academies: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, The National Academies Press, 2011; 1-14, 75-124, 345-405, 424-455, 539-548
- 35 【30】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal, 2012;10(7); 2813. 1-45
- 36 【追 5-g】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA

- 
- Journal, 2018; 16(8); 5365. 1-118
- <sup>37</sup> 【36】 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-144, 335-342
- <sup>38</sup> 【32】 DSM 社: 25(OH)D<sub>3</sub> 安全性評価結果検索結果 (FSANZ) , 2018. Available online at: [http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/complete\\_dapplication5509.aspx](http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/complete_dapplication5509.aspx), 2018 年 1 月アクセス
- <sup>39</sup> 【33】 VITAMIN D, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC): Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes, 2005: 127-138
- <sup>40</sup> 【追 1-a】 FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- <sup>41</sup> 【26】 食品安全委員会: 食品健康影響評価の結果の通知について (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 年 7 月)) (平成 26 年 7 月 8 日府食第 520 号)
- <sup>42</sup> 【47】 EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission on the evaluation of safety and efficacy of “Hy・D” (calcifediol), based on 25-hydroxycholecalciferol/25-hydroxy-pre-cholecalciferol, as feed additive in accordance with Council Directive 70/524/EEC. The EFSA Journal, 2005; 224; 1-35
- <sup>43</sup> 【29】 EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from European Commission on the safety and efficacy of 25-hydroxycholecalciferol as feed additive for poultry and pigs. The EFSA Journal, 2009; 969, 1-32
- <sup>44</sup> 【厚生労働省提出資料】 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課, 「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 (令和 3 年 4 月 2 日)
- <sup>45</sup> 【補足資料 (1) -1】 厚生労働省, 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. 令和元年 5 月
- <sup>46</sup> 【49】 Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxycholecalciferol in man. JCE & M, 1976; 42(2): 284-290
- <sup>47</sup> 【s12】 Compston JE, Merrett AL, Hammett FG, Magill P: Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. Clin Sci 1981; 60: 241-243.
- <sup>48</sup> 【追 3 2-②】 Michael D Sitrin, MD, Jose M Bengoa, MD, Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease, Am J Clin Nut 1987;46
- <sup>49</sup> 【追 3-e】 Russo S, Carlucci L, Cipriani C, Ragno A, Piemonte S, Fiacco RD, Pepe J, Fassino V, Arima S, Romagnoli E, Minisola S: Metabolic Changes Following 500 ug Monthly Administration of Calcidiol: A Study in Normal Females. Calcif Tissue Int, 2011; 89: 252-7
- <sup>50</sup> 【55】 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J,

- Henschkowski J, Eckardstein AV, and Egli A: Oral Supplementation With 25(OH) D3 Versus Vitamin D3: Effects on 25(OH)D Levels, Lower, Extremity Function, Blood Pressure, and Markers of Innate Immunity. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012; 27(1): 160-9
- 51 【50】 Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J and Bischoff-Ferrari HA: Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. *Bone* 2014; 59: 14-19
- 52 ~~【追 2-a】 Petkovich M, Melnick J, White J, Tabash S, Strugnell S, Bishop CW: Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015; 148: 283-9~~
- 53 【52】 Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC and Holick MF: Vitamin D and its Major Metabolites: Serum Levels after Graded Oral Dosing in Healthy Men, *Osteoporosis Int* 1998; 8: 222-30
- 54 【54】 Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M and Hill TR: Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and vitamin D<sub>3</sub> in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr*, 2012; 95: 1350-6
- 55 【53】 Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR and Quesada-Gómez JM: Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent, *J Steroid Biochem Mol Biol* (in press), 2016; 164, 205–8
- 56 【追 2 1-③】 Anouk M.M. Vaes, Michael Tieland, Margot F. de Regt, Jonas Wittwer, Luc J.C. van Loon, Lisette C.P.G.M. de Groot: Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. *Clinical Nutrition*, 2018; 37, 808-14
- 57 【追 2-a】 Petkovich M, Melnick J, White J, Tabash S, Strugnell S, Bishop CW: Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015; 148: 283-9
- 58 【追 1-a-⑩】 FDA CDER: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 59 【追 1-a-⑥】 FDA CDER: MEDICAL REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 60 【追 2-b】 Barros K, Rodriguez N, Fuster D, Rodas L, Esforzado N, Mazza A, Rubello D, Campos F, Tapias A, Torregrosa JV: Comparison of two different vitamin D supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. *J Nephrol*, 2016; 29: 703-9
- 61 【s32】 食品添加物公定書解説書 第 9 版、川西徹、穂山浩、河村葉子、佐藤恭子、廣川書店、2019
- 62 【s18】 ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011
- 63 【s16】 EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016;14(10):4547, 145 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547
- 64 【追 1-a-⑧】 FDA CDER: PHARMACOLOGY REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.

- 
- <sup>66</sup> 【s24】 Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Suhubert KE and et al.: Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.*, 2011; 94; 95-103.
- <sup>67</sup> 【s23】 Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vitamin D<sub>3</sub> increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D<sub>3</sub>. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 172; 235-241.
- <sup>68</sup> 【48】 Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 83(suppl); 582S-586S
- <sup>71</sup> 【s21】 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
- <sup>72</sup> 【51】 Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras H TM, Wittwer-Schegg J, Swinkels L, Huijs T, Hewison M and Adams JS: Effects of cholecalciferol vs. calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, .2017; 102(4), 1133-40
- <sup>73</sup> 【56】
- <sup>74</sup> 【追 3-f】 Jones G, David E. Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, 2012; 523: 9-18
- <sup>75</sup> 【追 3-g-3】 Sawada N, Sakaki T, Kitanaka S, Takeyama K, Kato S and Inouye K: Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase. *Eur. J. Biochem*, 1999; 265: 950-6
- <sup>76</sup> 【追 3-g-4】 Sakaki T, Sawada N, Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto K, Ohyama Y and Inouye K: Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> catalyzed by human CYP24. *Eur. J. Biochem*, 2000; 267: 6158-65
- <sup>77</sup> 【追 3-g-2】 Sawada N, Sakaki T, Ohta M and Inouye K: Metabolism of Vitamin D<sub>3</sub> by Human CYP27A1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 273: 977-84
- <sup>78</sup> 【追 3-g-1】 Shinkyō R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K: Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 324: 451-7
- <sup>79</sup> 【追 3-g-3】 Sawada N, Sakaki T, Kitanaka S, Takeyama K, Kato S and Inouye K: Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase. *Eur. J. Biochem*, 1999; 265: 950-6
- <sup>80</sup> 【追 3-g-4】 Sakaki T, Sawada N, Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto K, Ohyama Y and Inouye K: Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> catalyzed by human CYP24. *Eur. J. Biochem*, 2000; 267: 6158-65
- <sup>81</sup> 【追 3-g-2】 Sawada N, Sakaki T, Ohta M and Inouye K: Metabolism of Vitamin D<sub>3</sub> by Human CYP27A1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 273: 977-84
- <sup>82</sup> 【追 3-g-1】 Shinkyō R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K: Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 324: 451-7
- <sup>84</sup> 【追 3-g-6】 Rowling MJ, Gliniak C, Welsh J and Fleet JC: High Dietary itamin

- 
- D Prevents Hypocalcemia and Osteomalacia in CYP27B1 Knockout Mice. *J Nutr*, 2007; 137: 2608–15
- <sup>85</sup> 【追 3-g-5】 Munetsuna E, Kawanami R, Nishikawa M, Ikeda S, Nakabayashi S, Yasuda K, Ohta M, Kamakura M, Ikushiro S, Sakaki T: Anti-proliferative activity of 25-hydroxyvitamin D3 in human prostate cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2014; 382: 960–70
- <sup>86</sup> 【補足資料（2）】厚生労働省，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2年7月
- <sup>87</sup> 【59】厚生労働省，平成28年国民健康・栄養調査報告（抜粋） 栄養素等摂取状況調査結果 食品群別摂取量 統計表，2016; 57-9, 68-71, 86-9, Available online at: [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyouchousa.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html), 2018年2月アクセス
- <sup>88</sup> 【s31】厚生労働省，令和元年国民健康・栄養調査報告
- <sup>89</sup> 【78】ビタミンD配合サプリメント製品例，2018年10月
- <sup>90</sup> 【72】文部科学省：日本食品標準成分表 2015年版（七訂），卵類、乳類[Accessed on ] Available online at: [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/syokuhinseibun/1365297.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm)
- <sup>91</sup> 【71】Schmid A, Walther B: Natural vitamin D content in animal products. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 2013; 4:453-462
- <sup>92</sup> 【73】Dunlop E, Cunningham J, Sherriff JL, Lucas RM, Greenfield H, Arcot J, Strobel N and Black LJ: Vitamin D3 and 25-Hydroxyvitamin D3 content of retail white fish and eggs in Australia. *Nutrients* 2017; 9: 647 [15pp]
- <sup>93</sup> 【追 5-b】桑原晶子、津川尚子、岡田真平、小切間美保、及川佐枝子、中野哲雄、奥泉宏康、田中清：日本人のための「ビタミン D 欠乏チェック質問票」作成のためのパイロット研究. *ビタミン*, 2018; 92(7): 303-12
- <sup>94</sup> 【追 5-c】西脇 祐司：血清ビタミン D への日光曝露・食事の寄与割合の検討. *上原記念生命科学財団研究報告集*, 2018; 32