

(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16回WGでは、

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態 の修正か所

2. ヒトにおける知見

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7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	8
(3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D ₃ の使用状況	9
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D ₃ の使用状況	12
9. 我が国及び国際機関等における評価	12
(1) 我が国における評価	12
(2) 国際機関等における評価	14
(3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D ₃ の評価	17
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D ₃ の評価	18
10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要	19
II. 安全性に係る知見の概要	21
1. 体内動態	21
(1) 吸収	24
(2) 分布	44
(3) 代謝	50
(4) 排泄	63
(5) 生理作用	65
(6) 医薬品との相互作用	72
(7) その他	73
(8) 体内動態のまとめ	75

2. ヒトにおける知見.....	81
(1) 25(OH)D ₃ に係る介入試験.....	81
(2) 25(OH)D ₃ に係る症例報告等.....	95
(3) 25(OH)D ₃ に係るヒトにおける知見のまとめ.....	96
(4) ビタミンDに係るヒトにおける知見.....	96
3. 毒性.....	103
(1) 遺伝毒性.....	103
(2) 急性毒性.....	103
(3) 反復投与毒性.....	104
(4) 発がん性.....	107
(5) 生殖発生毒性.....	107
(6) アレルゲン性.....	111
(7) 毒性のまとめ.....	112
III. 一日摂取量の推計等.....	114
1. 現在の摂取量.....	115
(1) 25(OH)D ₃	116
(2) ビタミンD.....	117
2. 日光ばく露による体内での合成量.....	119
3. 使用基準策定後の添加物由来の25(OH)D ₃ の摂取量.....	119
(1) 通常の食品形態の食品からの摂取量.....	119
(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.....	120
4. 一日摂取量の推計等のまとめ.....	121
IV. 食品健康影響評価.....	124
<別紙：略称>.....	129
<参照>.....	130

1 <審議の経緯>

- 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 2021年5月17日 補足資料の提出依頼
19 2021年6月9日 第15回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
20 2021年7月8日 補足資料の提出依頼
21 2021年7月28日 第16回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

22

23 <食品安全委員会委員名簿>

(~~2018~~21年 ~~7~~6月 ~~13~~30日 からまで)

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

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

24

25 <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>

(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

1
2
3 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」
4 (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
5 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
6 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
7 実施した。

8 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 D₃
9 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
10 生毒性等に関するものである。

11
12 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。

12

13

1 I. 評価対象品目の概要

2

事務局より：

第 15 回 WG 時の記載内容に、趣旨の明確化等のため加筆、修正をしております。

事前に頂いたご意見等を踏まえ、加筆、修正したか所はハイライトしております。

3

4 1. 用途

5 栄養強化剤（参照1）【概要書】

6

7 2. 名称

8 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】

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

10 calcifediol monohydrate（参照4）【38】

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

14 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
15 して）（参照 3、5）【19、15】

16

17 3. 分子式、分子量

18 25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物

19 分子式：C₂₇H₄₄O₂・H₂O（参照 3）【19】

20 分子量：418.66（参照 4）【38】

21 構造式：

22

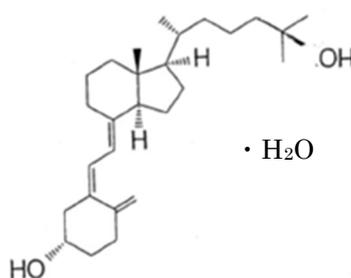
23

24

25

26

27



（参照 3、5）【19、15】

28 4. 性状等

29 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)D₃」
30 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
31 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」、
32 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
33 ている。（参照 1）【概要書】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

5. 安定性

(1) 化合物の安定性

25(OH)D₃ 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)D₃ 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)D₃ 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)D₃ を市販ヨーグルトへ添加・混合し、 5°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)D₃ の残存率は、平均 98.9%であった。(参照7)【42】

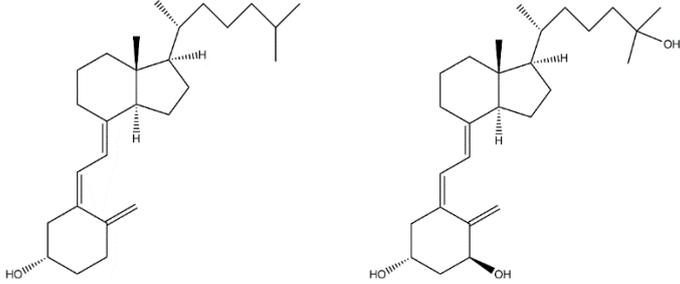
6. 起源又は発見の経緯

ビタミン D には側鎖構造の違いによりビタミン D₂~D₇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 D₂ (エルゴカルシフェロール) 及びビタミン D₃ (コレカルシフェロール) の 2 種類とされている¹。ビタミン D₃

(図 1) は、1936 年に単離、同定された。また、1968 年にビタミン D₃ の代謝産物として、25(OH)D₃が単離、同定された。さらに 1971 年に、1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (以下「1 α ,25(OH)₂D₃」という。) が単離、同定された²。(参照8、9)【1、10】

指定等要請者によれば、25(OH)D₃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】

図 1 ビタミン D₃ 及び 1 α ,25(OH)₂D₃ の構造式



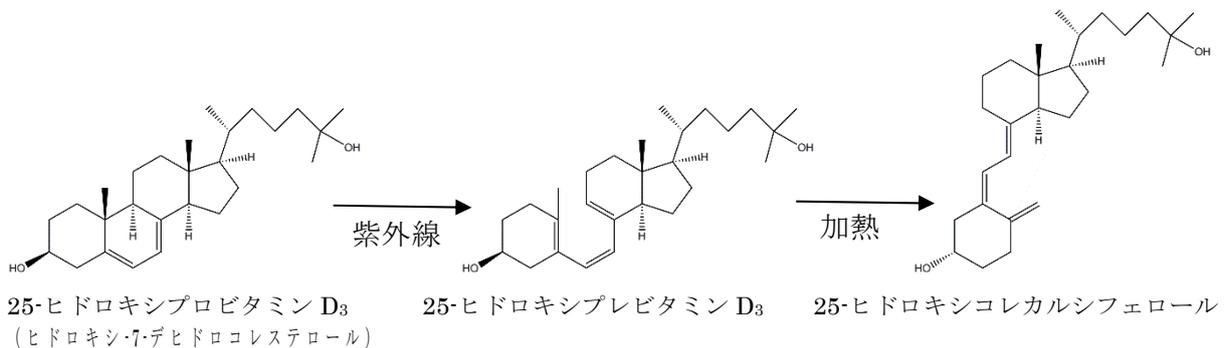
¹ 本評価書案において、以降、「ビタミン D」は「ビタミン D₂ 及びビタミン D₃」を指す。
² 我が国において、1 α ,25(OH)₂D₃は、ビタミン D 代謝異常に伴う諸症状の改善薬として 1985 年に医薬品として承認されている。

1 コレカルシフェロール 1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
2 (ビタミン D₃) (1 α ,25(OH)₂D₃)
3

4 7. 製造方法等

5 指定等要請者によれば、25-ヒドロキシプロビタミン D₃ (ヒドロキシ-7-デ
6 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
7 ン D₃ に加熱処理を行って 25(OH)D₃ を生成させ、水を加え水和物とした後、結
8 晶を精製し、製造するとされている (図 2)。(参照10)【39】
9

10 図 2 25(OH)D₃ の製造方法



14

15 8. 我が国及び諸外国における使用状況

16 (1) 添加物としての我が国における使用状況

17 ① 25(OH)D₃

18 我が国において、25(OH)D₃ は食品添加物として使用が認められていない。
19

20

21 ② ビタミン D

22 ビタミン D₂ 及びビタミン D₃ は食品添加物として指定されているが、使用基
23 準は設定されていない。(参照11)【4】

24 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)
25 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
26 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
27 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。

28

29 (2) 添加物としての諸外国における使用状況

30 ① コーデックス委員会

31 a. 25(OH)D₃

32 25(OH)D₃ は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA³) に収
載されていない。(参照12)【12】

³ 本文中で用いられた略称については、別紙 4 に名称等を示す。

1
2 **b. ビタミン D**

3 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
4 ない。(参照 12、13) 【12、13】

5
6 **② 米国における使用状況**

7 **a. 25(OH)D₃**

8 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は食品添加物としての使用は認められ
9 ていないとされている。(参照 1、14) 【概要書、17】

10
11 **b. ビタミン D**

12 ビタミン D は、連邦規則集に、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質と
13 して収載されており、シリアル、麺類、乳及び乳製品等への添加が認められ
14 ている。また、栄養補助剤として、ビタミン D₂ を豆乳飲料及び植物を原料
15 とする乳製品代替品等に、並びにビタミン D₃ をカルシウム強化果実ジュ
16 ス、食事代替バー及びチーズ等に添加することが認められている。(参照 14、
17 15) 【17、20】

18
19 **③ 欧州連合 (EU) における使用状況**

20 **a. 25(OH)D₃**

21 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は、食品及び栄養成分として使用が認
22 められていないとされている。(参照 1) 【概要書】

23
24 **b. ビタミン D**

25 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
26 い。(参照16) 【16】

27
28 **④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況**

29 **a. 25(OH)D₃**

30 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は、食品添加物として使用が認められ
31 ていないとされている。(参照 1、17、18) 【概要書、22、23】

32
33 **b. ビタミン D**

34 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 D₂
35 及びビタミン D₃ が規定され、シリアル、乳製品及びマーガリン等への最大
36 使用量が設定されている。(参照 18、19) 【23、25】

37
38 **(3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D₃ の使用状況**

我が国において、25(OH)D₃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)D₃は米国薬局方に収載されており、2016年に25(OH)D₃徐放カプセル（販売名：RAYALDEE）が承認されている。当該医薬品の審査報告書（FDA CDER（2016））によれば、25(OH)D₃速放製剤（販売名：Calderol）が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)D₃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として、スペインでは経口液剤として、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承認されている。（参照23、24、25）【追1-c、追1-e、追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 (剤型)	承認国	効能・効果 (抄) ^{注1)}	用法・用量 (抄) ^{注1)}	備考 ^{注1)}
RAYALDEE (カプセル)	米国 カナダ	成人： ステージ3又は4の慢性腎疾患で血清25(OH)D ₃ 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。 ・授乳中の女性に投与する場合は注意が必要である。
Hidroferol 0.266 mg ^{注2)} (ソフトカプセル)	スペイン イタリア ポルトガル ポーランド	成人： 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	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。

		<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症治療の補助剤 ・吸収不良症候群患者 ・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の障害 		
Hidroferol 0.1 mg/mL (経口液剤)	スペイン	<p><u>成人：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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疾患 ・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 <p><u>小児：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ビタミンD 欠乏症 ・欠乏性くる病、抵抗性くる病 	<p><u>成人：</u></p> <p>ビタミンD 欠乏症：4～12 µg/日</p> <p><u>小児：</u></p> <p>ビタミンD 欠乏症：4 µg/日</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・授乳中は経口投与を避けるべきである。
Dédroyl 0.15 mg/mL (経口液剤)	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 ポーランド	<p><u>成人：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・吸収不足又は吸収不良による骨軟化症 ・抗けいれん薬による骨軟化症 ・腎性骨異栄養症及び長期の血液透析 ・肝疾患による低カルシウム血症 ・特発性又は術後の副甲状腺機能低下症 <p><u>小児：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・新生児・未熟児の低カルシウム血症 ・低カルシウム血症を伴うくる病 ・ビタミン耐性くる病 ・腎性骨ジストロフィー及び長期の血液透析 ・コルチコイド療法による低カ 	<p><u>成人：</u>^{注3)}</p> <p>初回に 50～125 µg/日投与し、検査結果に応じ増量。</p> <p><u>小児：</u>^{注3)}</p> <p>低カルシウム血症を伴う欠乏性くる病：20～50 µg/日</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中は、高用量を処方しない。 ・授乳中は服用しない。

		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		
--	--	---------------------------------------	--	--

1 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。

2 注2) 承認国により、製品名が異なる。

3 注3) ドイツの添付文書に基づき、1滴に 25(OH)D₃ として 5 µg 含有するとして換算した。

4
5 さらに、オーストラリアでは、25(OH)D₃ は、2019 年に補完薬
6 (Complementary Medicines) 用新規成分として収載された。(参照26、27)
7 【補足資料(1)-2、補足資料(3)】

[第15回WG時の記載]

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。

8 9 (4) 飼料添加物としての 25(OH)D₃ の使用状況

10 我が国、米国及び欧州連合等において、25(OH)D₃ 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】

14 9. 我が国及び国際機関等における評価

15 (1) 我が国における評価

16 ① 25(OH)D₃

17 我が国において、食品添加物としての 25(OH)D₃ に係る安全性評価は行われていない。

20 ② ビタミンD

21 令和元年に公表された、「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。

22 ビタミンD摂取量の増加に伴い血中 25-ヒドロキシ **ビタミンD** (以下「25(OH)D」という。)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、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。

27 高カルシウム血症を来しやすい肉芽腫性疾患患者を対象とした研究(Narangら(1984))を除き、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られないため、これを NOAEL⁴とし、アメ

4 「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。

1 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）
 2⁵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、
 3 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
 4（1987）、Davies ら（1978））があり、これを LOAEL とし、UF を 10 とし
 5 て UL を算出しても、ほぼ同等の値となることから、上記の UL 100 µg/日は
 6 妥当と考えられたとしている。

7 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/
 8 日~~と~~としている（IOM（2011））。

9 小児については、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、18～29
 10 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
 11 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、
 12 男女において数値が少ない方の値を採用している。

13 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
 14 おける成長を観察した研究（Fomon ら（1996））において、成長の遅れは観
 15 察されなかったとの結果を基に、IOM（2011）では、44 µg/日を NOAEL と
 16 し、UF を 1.8 として UL を 25 µg/日としている。この評価方法に従い、乳
 17 児（0～11 か月）の UL を 25 µg/日としている。

18 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
 19 症を含む健康障害が認められなかったこと（Hollis ら（2011））、また特に妊
 20 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、
 21 妊婦・授乳婦における UL を 100 µg/日としている（IOM（2011）、EFSA
 22 NDA パネル（2012））。（参照31）【s29】

23
 24 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
 25 りである。（参照 31、34、36、39）【s29、31、追 5-g、33】

26
 27 表 2 ビタミン D の耐容上限量（UL）（µg/日）

	食事摂取基準 (2020 年版) 注	米国 IOM (2011)	欧州 EFSA (2017)・ EFSA (2018)	豪州 NZ NHMRC・MoC (2006)
0～5 (月)	25	25	25	25
6～11 (月)		38	35	
1～2 (歳)	20	63	50	80
3 (歳)	30			
4～7 (歳)	40			
8 (歳)				

⁵ 「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。

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光浴を心掛けるとともに、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。

(2) 国際機関等における評価

① JECFA における評価

a. 25(OH)D₃

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、25(OH)D₃ 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)D₃

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) ⁶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⁷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

⁶ 現在は National Academy of Medicine (米国医学アカデミー) に改称。

⁷ 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)D₂及び25(OH)D₃) 濃度及び 1α,25(OH)₂D (1α,25(OH)₂D₂及び1α,25(OH)₂D₃) 濃度について、25(OH)D₃の分子量 400.66、1α,25(OH)₂D₃の分子量 416.64 を用いて換算した。

1 報告を考慮し、約 125～150 nmol/L (50～60 ng/mL) を超えるべきでは
2 ないとしている。125 µg/人/日のビタミン D₃ を約 20 週間摂取させた試験
3 (Heaney ら (2003)) において血清 25(OH)D 濃度が 100～150 nmol/L (40
4 ～60 ng/mL) 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
5 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。

6 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
7 き根拠はないとしている。

8 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
9 る。乳児に平均 44.38 µg/日のビタミン D₃ を摂取させ、6 か月間観察する試
10 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、
11 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
12 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
13 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
14 における UL を 38 µg/日としている。

15 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、
16 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
17 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
18 は成人と同じとしている。(参照34) 【31】

19 ③ 欧州における評価

20 a. 25(OH)D₃

21 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
22 としての安全性評価は行われていない。(参照 1) 【概要書】

23 なお、指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は、novel food として EFSA に
24 25 おいて評価中である。(参照 27) 【補足資料 (3)】

26 事務局より：

novel food としての EFSA における評価の情報について追記予定です。

27 b. ビタミン D

28 2012 年、EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens
29 (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
30 再評価している。健康な男性にビタミン D₃ を 8 週間摂取させた試験
31 (Barger-Lux ら (1998)) 及び約 5 か月間摂取させた試験 (Heaney ら
32 (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
33 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
34 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
35 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
36

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 (60 ng/mL) 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 D₃ 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）

1 【36】

2
3 ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

4 a. 25(OH)D₃

5 豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）において、25(OH)D₃の
6 評価は行われていない。（参照38）【32】

7
8 b. ビタミンD

9 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
10 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。
11 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
12 験結果（Viethら（2001））を基に、ビタミンDのNOAELを100 µg/日と
13 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
14 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。

15 乳児（0～12か月齢）について、ヒトに対する知見（Fomonら（1966）、
16 Jeans and Stearns（1938））から求めたNOAEL 45 µg/日を基に、当該試験
17 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
18 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。

19 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、
20 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】

21
22 (3) 医薬品等の有効成分としての25(OH)D₃の評価

23 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
24 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、
25 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
26 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。

27 （参照40）【追 1-a】

28 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
29 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
30 場合に限ることとされ、また、25(OH)D₃がヒトの母乳中にほとんど排泄され
31 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
32 あるとされている。（参照 20、22）【追 1-a-③、追 1-b】

33
34 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
35 された25(OH)D₃の成分概要において、以下のとおり制限を設けている。（参
36 照 26）【補足資料（1）-2】

- 37 ・最大推奨用量として、10 µg/日以下。
38 ・経口薬でのみ使用。

- 1 ・エルゴカルシフェロール（ビタミン D₂）又はコレカルシフェロール（ビ
2 タミン D₃）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
3 い。
- 4 ・ラベルに次の警告文が必要
- 5 - 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。
6 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
7 表記）。
- 8 - 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
9 て服用しないでください（又はその旨の表記）。
- 10 - 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）。

11

12 (4) 飼料添加物としての 25(OH)D₃ の評価

13 ① 我が国における評価

14 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
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 年）において、
16 「カルシフェロールはしばしば、過剰投与が問題になる。しかし、通常の食事
17 では過剰量のカルシフェロールを摂取することはなく、補助的なサプリメント
18 などによる過剰摂取によりカルシフェロール過剰症が起こる可能性が高いとさ
19 れている。」、「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
20 に摂取する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
21 コレカルシフェロールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される
22 限りにおいて、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
23 が明らかであるものであると考えられる」と評価している。（参照41）【26】

24

25 ② 国際機関等における評価

26 a. 米国における評価

27 25(OH)D₃ 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、
28 2007 年、FDA は、25(OH)D₃ は提案された用途において鶏及び消費者に対
29 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、
30 25(OH)D₃ 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/
31 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
32 100 で除して、25(OH)D₃ の ADI を 0.05 µg/kg 体重/日としている。なお、
33 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
34 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。
35 （参照 28）【18】

36

37 b. 欧州における評価

38 2005 年、EFSA の Panel on Additives and Products or Substances used

1 in Animal Feed (FEEDAP パネル) は、25(OH)D₃の飼料添加物としての安
2 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
3 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、
4 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
5 いる。また、成人(18歳以上)におけるビタミンD₃のULの50 µg/日 (EC
6 (2002)、IOM (1997)) を、鶏及びラットの試験結果から保守的に検討し
7 設定した 25(OH)D₃のビタミンD₃に対する相対的生物活性値 5 で除して、
8 成人における 25(OH)D₃のULを10 µg/日としている。(参照42)【47】

9 2009年、EFSA FEEDAP パネルは、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D₃
10 の飼料添加物としての再評価を行い、EFSA FEEDAP パネル(2005)の
11 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
12 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、
13 成人における25(OH)D₃の推定摂取量は2.44 µg/人/日(当該ULの24%)で
14 あった。EFSA FEEDAP パネルは、25(OH)D₃が提案されている最大量で飼
15 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
16 トの健康に悪影響はないとしている。(参照43)【29】

17 18 10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要

19 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
20 されていない。

21 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
22 に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまと
23 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
24 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。

25 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、
26 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
27 を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定について検討するとしている。
28 (参照44)【厚生労働省提出資料】

29 30 使用基準案

31 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
32 品に使用してはならない。

33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 態でない食品以外の食品に使用してはならない。

- 1 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
- 2 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
- 3 はその 1 kg につき 10 µg 以下でなければならない。
- 4 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。
- 5

1 II. 安全性に係る知見の概要

2

[第 15 回 WG 時の記載]

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 α ,25(OH)₂D 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。

3

事務局より：

第 15 回 WG における議論を踏まえ、血中 25(OH)D 濃度、1 α ,25(OH)₂D 濃度の単位は、原著が nmol/L や pmol/L 表記の場合のみ ng/mL や pg/mL への換算値を併記しました。

なお、原著が ng/mL や pg/mL 表記であるが、nmol/L や pmol/L の換算値を併記していたものについては、当該併記を削除しました。

4

5 1. 体内動態

6

事務局より：

以下は、第 15 回 WG 時の記載内容に、加筆、修正したものです。

事前に頂いたご意見等を踏まえ、加筆、修正したか所はハイライトしています。

7

[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 D₃ 及び 25(OH)D₃ 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

$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、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D₃と25(OH)D₃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D₃に対する25(OH)D₃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 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 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D₃と25(OH)D₃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D₃ 1 µg と同等の25(OH)D₃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。

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α及びβ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、 $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシカルシフェロール}$ ($1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$) 又は $24, 25\text{-ジヒドロキシカルシフェロール}$ ($24, 25(\text{OH})_2\text{D}$) となる。

ヒトにおける紫外線によるビタミンD₃の生成及びビタミンD₃の代謝経路を図1に、ヒトにおけるビタミンD₂の代謝経路を図2に示す。

$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 α 及び β リポタンパク質と結合する。25(OH)Dの血中濃度は約 0.01~0.04 $\mu\text{g/mL}$ である

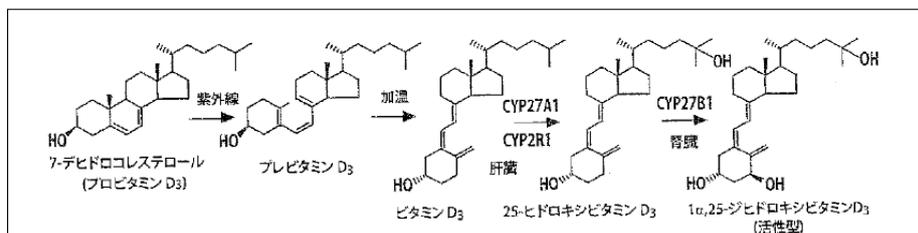


図1 ヒトにおける紫外線によるビタミン D₃ の生成及びビタミン D₃ の代謝経路

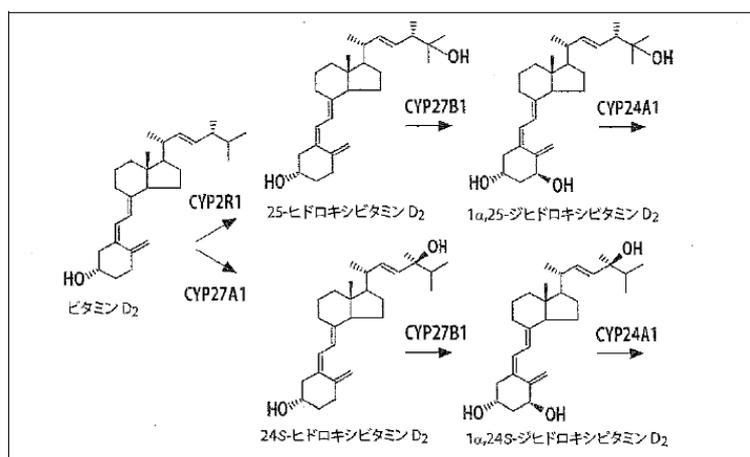


図2 ヒトにおけるビタミン D₂ の代謝経路

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）の記載ぶりになり、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）ことによいでしょうか。

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)D₃ 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)D₃ を投与した知見→ビタミン D を投与した知見→総説等)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

体内動態に関して、乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D₃ を摂取させた知見は提出されていない。(参照45)【補足資料 (1) -1】

(1) 吸収

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

健康成人 (21~40 歳、男性 12 名、女性 10 名) を対象に、カプセル化した 25(OH)D₃ 一水和物を、それぞれ 1.5 µg/kg 体重/日 (男性 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 体重/日 (男性 4 名、女性 4 名) 単回経口投与した後、投与前を含め 2 時間後から 24 時間まで血清 25(OH)D 濃度を測定する試験 (試験 I) 及び健康成人 (21~40 歳、男性 2 名、女性 1 名) に [³H]25(OH)D₃ 25.7 µg 及び [¹⁴C]ビタミン D₃ 30.8 µg のエタノール溶液を単回経口投与し、その後直ちに牛乳を摂取させて、血清中の ³H 及び ¹⁴C の放射活性を測定する試験 (試験 II) が実施されている。また、試験 I の 10.0 µg/kg 体重/日群 (4 名) については摂取 28 日後まで血清 25(OH)D 濃度を測定して、血清中の半減期を求めた。

その結果、試験 I では、血清 25(OH)D 濃度は、投与 2 時間後には 5.0 及び 10.0 µg/kg 体重/日群で投与前値のそれぞれ約 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 10.0 µg/kg 体重/日群で 4 時間後に、5.0 µg/kg 体重/日群で 6 時間後であった。また 5.0 及び 10.0 µg/kg 体重/日群において投与 24 時間後の血清 25(OH)D 濃度は、それぞれ摂取 4 時間後の 73% 及び 57%まで減少した。10.0 µg/kg 体重/日群 (4 名) について、血清中測定濃度から算出された血清 25(OH)D の半減期は 22 日であったが、摂取前の血清 25(OH)D 濃度を差し引いた濃度から算出した半減期は 12 日となった。

一方、試験 II では、 [³H]25(OH)D₃ 及び [¹⁴C]ビタミン D₃ 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 [³H] のピークは 6~10 時間後、 [¹⁴C] ビタミン D₃ に含まれる血清中 [¹⁴C] のピークは 8~10 時間後となった。(参照46)

【49】

② 吸収 (ヒト) (Compston ら (1981))

健康成人 (男性 20~35 歳、12 名) に、 [³H] ビタミン D₃ 又は [³H]25(OH)D₃ を朝食 30 分後に牛乳とともに単回経口投与 ([^{1α,25}(n)-³H] Vitamin ビタミン D₃ (4 名)、 [^{23,24}(n)-³H]25(OH)D₃ (5 名)、 [^{26(27)-methyl}-³H]25(OH)D₃ (3

名)) し、投与 2、3、4 及び 6 時間後の血漿及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。

その結果、 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 群と比較して、各 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 群の血漿中の放射活性は速やかに上昇した。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、 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 群でより高く、 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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。

Compston らは、この結果に他の文献の結果を踏まえると、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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】

㊦㊸ 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、 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 又は $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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、 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 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%)。 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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⁸)、中等症患者群で 8 時間後 (約 35%⁸)、重症患者群で 4 時間後 (約 12%⁸) に最高値を示したのち漸減した⁹。 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 及び $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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】

㊦㊹ 吸収・代謝 (ヒト) (Russo ら (2011))

健康成人 (女性 24~72 歳、18 名。うち閉経後 11 名) に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間投与 (500 μg /回。1~4 月) し、投与期間中の血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度は、初回投与後 (試験 3 日目) から上昇し、その後試験 7 日目より試験終了まで投与前値 ($18.1 \pm 12.5 \text{ ng/mL}$ $-(25(\text{OH})\text{D}_3: 45.2 \pm 31.2 \text{ nmol/L}^{10})$) と比して有意な高値を維持した。試験終

⁸ 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。

⁹ 予備試験において、 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 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_3 (健常者 64.6%、胆汁うっ滞患者 60.9%) 又は $25(\text{OH})\text{D}_3$ (健常者 27.8%、胆汁うっ滞患者 21.9%) として測定された。 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ の投与後 8 時間で、基本的に全ての放射活性が $25(\text{OH})\text{D}_3$ として測定された。

¹⁰ 血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度について、原著中で ng/mL の単位で記述されているが、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の分子量 400.66 を

了時（試験 120 日目）の血清 25(OH)D 濃度は、16 名は 30 ng/mL ~~—(25(OH)D₃: 75 nmol/L)—~~を超過し、2 名は 20~30 ng/mL ~~—(25(OH)D₃: 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)D₃: 204 nmol/L)—~~であった。

一方、血清 1,25(OH)₂D 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】

④⑤ 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)D₃ 濃度 8~24 ng/mL ~~—(20~60 nmol/L¹⁰)—~~）に、25(OH)D₃ 又はビタミン D₃ 20 μg を 1 回/日、朝食時に 15 週間摂取（試験 I）、25(OH)D₃ 又はビタミン D₃ 140 μg を 1 回/週、朝食時に 15 週間摂取（試験 II）及び 25(OH)D₃、ビタミン D₃ 又は両者同一量での組み合わせ（25(OH)D₃ 及びビタミン D₃）を 140 μg 単回摂取させる試験（試験 III）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)D₃ 濃度及び 1,25(OH)₂D 濃度が測定されている。

その結果、各群の血清 25(OH)D₃ 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_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）は、表 3 のとおりであった¹¹。

表 3 血清 25(OH)D₃ 濃度を指標とした AUC、C_{max} 及び T_{max}

<試験 I（1 回/日、15 週間摂取）^{注 1}>

供与物質	用量 (μg/日)	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL —(nmol/L)—)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL —(nmol・ h/L)—)	C _{max} (ng/mL —(nmol/L)—)	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	20	13.06 —(32.6)—	1704.4 —(4254.0)—	73.2 —(182.7)—	9.9
ビタミン D ₃	20	12.08 —(30.2)—	763.6 —(1905.9)—	33.1 —(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）^{注 2}>

供与物質	用量 (μg/週)	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL —(nmol/L)—)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL —(nmol・ h/L)—)	C _{max} (ng/mL —(nmol/L)—)	T _{max} (h)
------	--------------	---	--	--	-------------------------

~~用いて nmol/L の単位に換算した。~~

¹¹ ビタミン D₃ 摂取時の血清中ビタミン D 濃度は未測定。25(OH)D₃ の血清中濃度より、AUC、C_{max} 及び T_{max} が算出されている。

25(OH)D ₃	140	11.50 -(28.7)	2007.2 -(5009.7)	92.9 -(231.9)	6.0
ビタミン D ₃	140	16.28 -(40.6)	721.3 -(1800.3)	29.7 -(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 (µg)	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL -(nmol/L))	AUC _{0-96h} (ng・h/mL -(nmol・h/L))	C _{max} (ng/mL -(nmol/L))	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	140	13.59 -(33.9)	2647.4 -(6607.6)	38.3 -(95.6)	8.5
ビタミン D ₃	140	8.59 -(21.4)	1219.8 -(3044.5)	14.0 -(34.9)	73.2
25(OH)D ₃ + ビタミン D ₃	140+140	12.71 -(31.7)	2929.2 -(7310.9)	39.9 -(99.6)	7.2

25(OH)D₃及びビタミン D₃をそれぞれ同一条件(量、頻度、期間)で摂取させた試験 I 及び試験 II における血清 25(OH)D₃濃度の AUC 比は、20 µg/人/日摂取(試験 I)及び140 µg/人/週摂取(試験 II)で、それぞれ2.23倍及び2.78倍となり、同様に C_{max}もそれぞれ2.21倍及び3.13倍となった。また、140 µg/人単回摂取(試験 III)において、25(OH)D₃及びビタミン D₃を同時摂取した群の血清 25(OH)D₃濃度の AUC 及び C_{max}は、25(OH)D₃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 D₃摂取群の T_{max}は、その他の単回摂取群と比較して著しく遅延していた。

また、血清 25(OH)D 濃度及び 1,25(OH)₂D 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)D₃又はビタミン D₃反復摂取15週間後の25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 血中濃度^{注1}

摂取群 ^{注2} (被験者数)		25(OH)D (ng/mL)			1,25(OH) ₂ D (pg/mL)		
供与物質	摂取量 (µg/日)	投与前	投与中 ^{注3}	投与終了後 ^{注4}	投与前	投与中 ^{注3}	投与終了後 ^{注4}
ビタミン D ₃ (10名)	20	14.18 ± 3.61	22.48 ± 0.81	30.99 ± 1.59	38.61 ± 12.10	42.44 ± 1.56	40.50 ± 2.91
25(OH)D ₃ (10名)	20	12.28 ± 4.08	40.85* ± 0.82	69.47* ± 1.58	33.02 ± 13.63	45.98 ± 1.47	53.06* ± 2.76

- 1 注1) 平均値±標準偏差
 2 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。
 3 注3) 投与開始から120日までの検査値平均
 4 注4) 投与開始4か月後(投与期間終了15日後)
 5 注5) *は、ビタミンD₃投与群との間に有意差がある(p<0.005)ことを示している。

7 **⑤⑥ 吸収・代謝(ヒト)(DSM社社内資料(2016))**

8 健康成人(白人男女、50歳以上、女性は閉経後、各群22~24名)に、ビタ
 9 ミンD₃(20 µg/日)又は25(OH)D₃(10、15又は20 µg/日)カプセルを6か
 10 月摂取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
 11 並行群間比較試験が実施され、摂取期間中の血清25(OH)D濃度及び
 12 1,25(OH)₂D濃度が測定されている。

13 6か月間の血清25(OH)D濃度の増加を表5に示す。

15 **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 (nmol/L <u>(ng/mL)</u>) ¹²	濃度増加量(開始前比 較) (nmol/L <u>(ng/mL)</u>)	摂取量1 µg当たりの増 加量 (nmol/L <u>(ng/mL)</u>)
ビタミンD ₃	20 µg/日	48.3 <u>46.8 (18.8)</u>	38.7 <u>(15.5)</u>	1.9 <u>(0.8)</u>
25(OH)D ₃	10 µg/日	48.2 <u>48.0 (19.2)</u>	50.1 <u>(20.1)</u>	5.0 <u>(2.0)</u>
	15 µg/日	47.2 <u>49.5 (19.8)</u>	72.5 <u>(29.0)</u>	5.0 <u>(2.0)</u>
	20 µg/日	47.0 <u>48.5 (19.4)</u>	97.4 <u>(39.0)</u>	4.9 <u>(2.0)</u>

16
 17 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
 18 までの期間はいずれの試験群も約80~100日間で、ほぼ同様であったが、摂取
 19 前値から摂取終了までの血清25(OH)D濃度増加量は、25(OH)D₃摂取群でビタ
 20 ミンD₃と比較して明らかに高く、被験物質の投与量当たりの血清25(OH)D濃
 21 度の変化量は、ビタミンD₃摂取群では摂取1 µg当たり約2 nmol/L (0.8
 22 ng/mL)の増加に対し、25(OH)D₃摂取群では摂取1 µg当たり約5 nmol/L
 23 (2.0 ng/mL)の増加が認められた。1,25(OH)₂D濃度は、全ての摂取群におい
 24 て39~193 pmol/L (16.2~80.4 pg/mL)の間で推移し、ビタミンD₃摂取群と
 25 25(OH)D₃摂取群の間で有意差はみられなかった。

26 さらに、摂取終了後6か月の休薬期間中にビタミンD₃摂取群と25(OH)D₃
 27 摂取群の血清25(OH)D₃濃度を測定して算出した両群における25(OH)D₃消失
 28 速度等のパラメータを表6に示した。

¹² 血中(血清中又は血漿中)25(OH)D(25(OH)D₂及び25(OH)D₃)濃度及び1α,25(OH)₂D(1α,25(OH)₂D₂及び1α,25(OH)₂D₃)濃度について、原書に記載の単位がnmol/L又はpmol/Lの場合は、本評価書において、25(OH)D₃の分子量400.66、1α,25(OH)₂D₃の分子量416.64を用いてng/mL又はpg/mLに換算し、併記した(以下同じ)。

1 消失半減期は、58.0 日（ビタミン D₃ 群）及び 23.6 から 23.7 日（25(OH)D₃
 2 群）であり、ビタミン D₃ 群で長く、そこに至るまでの消失率はいずれもビタ
 3 ミン D₃ 群に比して 25(OH)D₃ 群で有意に高かった。これはビタミン D₃ が脂肪
 4 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。
 5 （非公表）【追 3-d】

7 表 6 消失期間における 25(OH)D₃ パラメータ

供与物質	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃		
		10 µg/日	15 µg/日	20 µg/日
摂取量	20 µg/日	10 µg/日	15 µg/日	20 µg/日
消失速度 (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) 濃度増加量 (開始前比較) (nmol/L (ng/mL))	41.7144 <u>(16.7)</u>	42.4049 <u>(17.0)</u>	44.1649 <u>(17.7)</u>	41.5203 <u>(16.6)</u>

8

[第 11 回 WG 時の記載]

松井専門委員：

ビタミン D₃ の有害影響は 25(OH)D₃ として発現するものと考えます。

25(OH)D₃ の有害影響水準を検討するにあたり、25(OH)D₃ 投与試験からの NOAEL を用いる、または、25(OH)D₃ とビタミン D₃ の「バイオアベイラビリティ」を比較し、ビタミン D₃ の有害影響水準から 25(OH)D₃ 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)D₃ 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 D₃ の一部は 25(OH)D₃ 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)D₃ 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。

9

[第 15 回 WG の記載]

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。

1

[第 15 回 WG の記載]

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)D₃ 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)D₃ 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)D₃ の代謝物である 1α,25(OH)₂D₃ 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)D₃ 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)D₃ 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。

2 ⑥⑦ 吸収・代謝 (ヒト) (Barger-Lux ら (1998))

3 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、
4 ビタミン D₃ を 8 週間、25(OH)D₃ を 4 週間、又は 1α,25(OH)₂D₃ を 2 週間、
5 カプセルで摂取させる比較試験が実施されている。

6 その結果、血清中のビタミン D₃、25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D の濃度の変化
7 量は表 7 のとおりであった。(参照52) 【52】

8

9 表 7 血清中のビタミン D₃、25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D の濃度変化量^{注1}

摂取群		ビタミン D ₃ (nmol/L)		25(OH)D (nmol/L <u>(ng/mL)</u>)		1,25(OH) ₂ D (pmol/L <u>(pg/mL)</u>)	
投与前値 ^{注2)}		8 (4-10)		67±25 <u>(26.8±10.0)</u>		92 ±19 <u>(38.3± 7.9)</u>	
供与物質	摂取量 (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 ₃	25	13	+12.8*	13	+28.6*	13	-5.5
					<u>(+11.5)</u>		<u>(-2.3)</u>
	250	10	+136.6*	11	+146.1*	11	+2.0
				<u>(+58.5)</u>		<u>(+0.8)</u>	
	1,250	14	+882.7*	14	+643.0*	14	-10.8
					<u>(+257.6)</u>		<u>(-4.5)</u>
25(OH)D ₃	10	7	-0.4	13	+40.0*	13	+11.3
					<u>(+16.0)</u>		<u>(+4.7)</u>
	20	6	-2.2	14	+76.1*	14	+2.9
				<u>(+30.5)</u>		<u>(+1.2)</u>	
	50	4	-2.0	14	+206.4*	14	+7.4
					<u>(+82.7)</u>		<u>(+3.1)</u>
1,25(OH) ₂ D ₃	0.5	5	0.0	12	-6.7	12	+10.2*
					<u>(-2.7)</u>		<u>(+4.2)</u>
	1	4	-2.0	13	-3.3	13	+46.1*
				<u>(-1.3)</u>		<u>(+19.2)</u>	
	2	6	+0.4	12	-4.4	12	+60.2*
					<u>(-1.8)</u>		<u>(+25.1)</u>

- 1 注1) 摂取前と摂取後の血清中濃度差平均値を示した。
2 注2) ビタミン D₃は中央値（四分位範囲）、そのほかは平均値±標準偏差。
3 注3) *は、有意差があることを示している。

[第15回WGの記載]

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 D₃、25(OH)D、1,25(OH)₂D 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。

4

松井専門委員：

ビタミン D 濃度も（25(OH)D、1,25(OH)₂D 濃度に）揃えて ng/mL に換算した値を併記した方が良いと思います。

以下同です。

事務局より：

ビタミン D 濃度について、ng/mL に換算した値を併記する予定です。

5

6 ⑦⑧ 吸収（ヒト）（Cashman ら（2012））

7 健康成人（白人男女、50歳以上（平均 57.2±6.3歳）、56名）に、プラセボ、

1 ビタミン D₃ (20 µg/日) 又は 25(OH)D₃ (7 µg/日又は 20 µg/日) を 1 日 1 回、
 2 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
 3 二重盲検並行群間比較試験が実施されている。

4 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53)

5 【54】

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

試験群 (摂取量)	被験者数	血清 25(OH)D 濃度 (nmol/L (ng/mL))		
		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 <u>(17.1± 5.0)</u>	39.7±11.1 <u>(15.9± 4.4)</u>	41.2±11.1 <u>(16.5± 4.4)</u>
ビタミン D ₃ (20 µg/日)	13 (男性/女性 5/8)	49.7±16.2 <u>(19.9± 6.5)</u>	64.1± 9.5 <u>(25.7± 3.8)</u>	69.0± 8.7 <u>(27.6± 3.5)</u>
25(OH)D ₃ (7 µg/日)	14 (男性/女性 : 7/7)	42.5± 8.9 <u>(17.0± 3.6)</u>	60.8± 8.1 <u>(24.4± 3.2)</u>	70.7± 9.9 <u>(28.3± 4.0)</u>
25(OH)D ₃ (20 µg/日)	12 (男性/女性 : 7/5)	38.2± 9.9 <u>(15.3± 4.0)</u>	98.1±20.5 <u>(39.3± 8.2)</u>	134.6±26.0 <u>(53.9±10.4)</u>

8
 9 ⑧⑨ 吸収 (ヒト) (Navarro-Valverde ら (2016))

10 ビタミン D 欠乏状態の骨粗鬆症患者 (女性、平均 67±6 歳、閉経後、40 名、
 11 ビタミン D 欠乏濃度 37.5±5 nmol/L、(血清 25(OH)D 濃度 38.7±4.2 nmol/L
 12 (15.5±1.7 ng/mL)) を 10 名ずつ 4 群に割り振り、それぞれビタミン D₃ (20
 13 µg/日) 又は 25(OH)D₃ (20 µg/日、266 µg/週又は 266 µg/2 週) を 12 か月間経
 14 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
 15 け並行群間比較試験が実施されている。

16 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54)

17 【53】

18
 19 表 9 ビタミン D₃ (20 µg/日) 又は 25(OH)D₃ 反復投与における血清 25(OH)D 濃
 20 度

試験群 (投与量)	被験者数	血清 25(OH)D 濃度 (nmol/L (ng/mL))		
		試験開始前	試験 6 か月目	試験 12 か月目
ビタミン D ₃ (20 µg/日)	10	40.5±4.7 <u>(16.2±1.9)</u>	80.0± 2.0 <u>(32.1±0.8)</u>	86.2±23.7 <u>(34.5±9.5)</u>
25(OH)D ₃ (20 µg/日)	10	37.2±4.2 <u>(14.9±1.7)</u>	161.0±21.7 <u>(64.5±8.7)</u>	188.0±24.0 <u>(75.3±9.6)</u>
25(OH)D ₃	10	38.0±3.7	213.5±80.0	233.0±81.2

(266 µg/週)		<u>(15.2±1.5)</u>	<u>(85.5±32.1)</u>	<u>(93.4±32.5)</u>
25(OH)D ₃ (266 µg/2 週)	10	39.5±4.0 <u>(15.8±1.6)</u>	164.5±41.7 <u>(65.9±16.7)</u>	210.5±22.2 <u>(84.3±8.9)</u>

⑨⑩ 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 D₃ を 20 µg/日又は 25(OH)D₃ 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)D₃ 及び代謝物 1,25(OH)₂D₃ 及び 24,25(OH)₂D₃ 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 ₃	20 µg/日	14 名
25(OH)D ₃	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)₂D₃ 並びに 24,25(OH)₂D₃ 濃度の変動は表 11 及び表 12 のとおりであった。（参照55）【追 2 1-③】

表 11 ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 反復投与における血清 25(OH)D₃ 濃度

試験群（投与量）	被験者数	血清 25(OH)D 濃度 (nmol/L (ng/mL))	
		試験開始前	試験終了時 ^注
ビタミン D ₃ (20 µg/日)	14	37.7±7.0 <u>(15.1±2.8)</u>	71.6 [-(63.2～80.0)-] <u>(28.7 [25.3～32.1])</u>
25(OH)D ₃ (5 µg/日)	14	43.4±15.8 <u>(17.4±6.3)</u>	52.2 [-(44.4～60.2)-] <u>(20.9 [-(17.8～24.1)])</u>
25(OH)D ₃ (10 µg/日)	15	38.3±10.5 <u>(15.3±4.2)</u>	88.7 [-(81.4～96.1)-] <u>(35.5 [-(32.6～38.5)])</u>
25(OH)D ₃ (15 µg/日)	16	38.6±12.9 <u>(15.5±5.2)</u>	109.9 [-(82.1～117.2)-]

			(44.0 [-(32.9~ 47.0])
--	--	--	---------------------------

1

2 表 12 ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 反復投与における血清 1,25(OH)₂D₃ 及び血清
3 24,25(OH)₂D₃ 濃度

試験群 (投与量)	血清 1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度 (pmol/L (pg/mL))		血清 24,25(OH) ₂ D ₃ 濃度 (nmol/L)	
	試験開始前	試験終了時 ^注	試験開始前	試験終了時 ^注
ビタミン D ₃ (20 µg/日)	79.3±17.2 (33.0± 7.2)	92.4 [-(81.1 ~ 103.7)] (38.5 [34.1~ 43.2])	5.5±2.1	15.4 [-(12.8~17.0)-]
25(OH)D ₃ (5 µg/日)	68.0±19.2 (28.3± 8.0)	85.8 [-(75.0 ~ 93.6)] (35.7 [31.2~ 39.0])	7.9±3.8	9.5 [-(7.0~12.1)]
25(OH)D ₃ (10 µg/日)	77.5±22.2 (32.3± 9.2)	79.3 [-(69.3 ~ 89.3)] (33.0 [28.9~ 37.2])	6.2±3.0	18.6 [-(16.3~20.9)]
25(OH)D ₃ (15 µg/日)	79.4±19.6 (33.1± 8.2)	92.0 [-(82.1 ~ 102.0)] (38.3 [34.2~ 42.5])	6.6±2.8	27.2 [-(24.9~29.5)]

4

注) 値は予想平均値、角括弧内は値範囲を示す。

5

6 血清 25(OH)D₃ 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
7 較して有意に高かった。その後も 25(OH)D₃ の 5 µg 投与群を除いて 25(OH)D₃
8 濃度は増加し、投与終了時には、25(OH)D₃ の 10 及び 15 µg 投与群の血清
9 25(OH)D₃ 濃度はビタミン D₃ 20 µg 投与群よりも高値であった。1,25(OH)₂D₃
10 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
11 られなかった。24,25(OH)₂D₃ 濃度は全ての投与群で増加し、25(OH)D₃ 値との
12 間に関連が認められた R²=0.83)。

13

松井専門委員：

24,25(OH)₂D₃ 濃度も ng/mL に要換算？

事務局より：

24,25(OH)₂D₃ 濃度について、ng/mL に換算した値を併記する予定です。

14

15

⑩ 吸収・代謝 (ヒト) (総説) (Quesada-Gomez ら (2018))

16

著者らは、ビタミン D (ビタミン D₂ 及びビタミン D₃) は、ビタミン D の栄

1 養状態を改善するために広く使用されている化合物であり、経口サプリメント
2 では、ビタミン D 自体ではなく 25(OH)D₃ の経口摂取も考慮すべきとして、経
3 口ビタミン D₃ と経口 25(OH)D の比較を扱っている出版物をレビューしている。

4 著者らは、Thompson ら (1966)、Davies ら (1980) の報告を引用し、糞便
5 中の標識ビタミン D₃ の回収から決定されたその吸収効率は平均約 79% (62~
6 91%) であったこと、ビタミン D₃ の吸収は、セリアック病、膵機能障害又は
7 胆汁性肝硬変の患者では吸収不良が見られることを紹介している。一方、
8 25(OH)D₃ については、放射性標識 25(OH)D₃ の腸管吸収は、正常な被験者で
9 93%であり、セリアック病又は膵臓切除による重度の脂肪吸収不良の患者でも
10 ほぼ同等に効率的であり、短腸疾患の患者ではわずかに減少しただけであった
11 という Davies ら (1980) の報告及び腸から吸収された 25(OH)D₃ は、主に直
12 接門脈に達する」とした Maislos ら (1981) の報告を引用し、これは、
13 25(OH)D₃ の腸内吸収が胆汁酸の存在とミセル形成に依存しないという
14 Nechama ら (1978) の観察とも一致しているとしている。

15 これらの報告から、著者らは、ビタミン D₃ の腸管吸収は、おそらく担体媒
16 介性であり、正常な被験者では良好な効果を示すが、腸の脂肪吸収不良がある
17 場合にはその吸収は著しく損なわれる場合があるとし、対して経口 25(OH)D₃
18 は、非常に高い効果 (100%に近い) で吸収され、腸から吸収された後、門脈
19 を経由して直接一般血流に運ばれるとし、急性経口摂取後の、25(OH)D₃ の血
20 漿レベルのビタミン D₃ と比較したより迅速で高いピークがこれらの違いを説
21 明している、とまとめている。

22
23 1 日投与量 25 µg (1000 IU) 未満のビタミン D₃ と同様の低投与量の
24 25(OH)D₃ を比較したデータのみを使用すると、経口 25(OH)D₃ は経口ビタ
25 ミン D₃ よりも 2~5 倍強力である (全 9 つの無作為割付け比較試験 (RCT) の
26 平均は約 3.2)。例えば、25 µg/日以下の投与量を使用した場合、血清 25(OH)D
27 は、1 µg のビタミン D₃ 毎に 1.5±0.9 nmol/L (0.6±0.4 ng/mL) 増加したが、
28 経口 25(OH)D₃ では 4.8±1.2 nmol/L (1.9±0.5 ng/mL) であった。より高い
29 ビタミン D₃ 投与量 (>2000 IU/日) が使用される場合については、ビタミン D
30 の 8 分子のうち約 1 分子だけが最終的に血清中に 25(OH)D として検出される。
31 25(OH)D₃ の効力は、ビタミン D₂ の大量経口投与を使用した研究ではより明ら
32 かに高く、5.5 (Navarro-Valverde ら (2016) から 7~8 (Meyer ら (2015)、
33 Vaes ら (2017) 及び 9~12 倍 (Barger-Lux ら (1998)) であった。ビタミン
34 D₃ の大量経口投与を使用した Barger-Lux ら (1998) の研究では、ビタミン
35 D₃ の投与量 (10~50,000 IU/日) を最高用量の 25(OH)D₃ (50 µg (2000 IU)
36 /日) と比較した場合、経口 25(OH)D₃ はビタミン D₃ 経口投与の 7~8 倍効果が
37 あった。ビタミン D₃ の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D₃ の 25(OH)D
38 への変換割合が低くなることは、ビタミン D₃ 摂取量の増加に伴う血清

1 25(OH)D の非線形な増加によって説明できる。実際、ビタミン D₃ 補給の 1 日
2 量を増やしても、血清 25(OH)D は直線的に増加せず、用量反応曲線は、ビタ
3 ミン D₃ の高用量では効力が低下する。ビタミン D₃ 経口摂取後の血清
4 25(OH)D の増加は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が低いほど、デルタ
5 25(OH)D (25(OH)D 最終血清中濃度からベースライン値を引いた値) が高く、
6 ベースライン血清 25(OH)D 濃度に有意に依存していた。対照的に、25(OH)D₃
7 の経口摂取後のデルタ 25(OH)D は、ベースラインの血清 25(OH)D 濃度とは無
8 関係であった。

9 以上の知見から、著者らは、

10 ・経口 25(OH)D₃ は、経口ビタミン D₃ と比較して血清 25(OH)D をより迅速
11 に増加させる。

12 ・経口 25(OH)D₃ はビタミン D₃ よりも強力であるため、必要な投与量は少
13 ない。

14 ・経口 25(OH)D₃ は腸内吸収率が高く、さまざまな病気によって腸内吸収能
15 力が低下した場合に重要な利点がある可能性がある。経口 25(OH)D₃ は、
16 ベースライン血清 25(OH)D に関係なく直線的な用量反応曲線を描くとい
17 う利点もある。(ベースライン血清 25(OH)D が高い場合、経口ビタミン
18 D₃ 後の血清 25(OH)D の上昇は低くなる)。さらに、25(OH)D₃ の断続的な
19 摂取は、断続的な経口ビタミン D₃ 後のより大きな変動と比較して、かな
20 り安定した血清 25(OH)D をもたらす。

21 としている。(参照56) 【追2 1-⑤】

22 [第 15 回 WG の記載]

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。

23 事務局より：

Quesada-Gomez ら (2018) 【追2 1-⑤】について追記しました。ご確認をお
願いします。

松井専門委員：

「より高いビタミン D₃ 投与量 (>2000 IU/日) が使用される場合、ビタミン D
の 8 分子のうち約 1 分子だけが最終的に血清中に 25(OH)D として検出される。
25(OH)D₃ の効力は、ビタミン D₃ の大量経口投与を使用した研究では明らかに
高く、5.5 (Navarro-Valverde ら (2016) から 7~8 (Meyer ら (2015)、Vaes

ら (2017) 及び9~12 倍 (Barger-Lux ら (1998)) であった。」は原著通りですが、おかしいと思います確認してください。

事務局より：

原著を確認して修正しました。

石見専門委員：

(⑩の1段落目) ビタミン D 状態 → ビタミン D の栄養状態

事務局より：

ご意見のとおり修正しました。

松井専門委員：

「さらに、25(OH)D₃の断続的な摂取は、断続的な経口ビタミン D₃後のより大きな変動と比較して、かなり安定した血清 25(OH)D をもたらす。」

ここはまとめです。

上記に具体的な記載がありません。

事務局より：

ご指摘の記載は削除しました。

1

2 **⑩⑫** 吸収 (腎疾患患者)

3 a. 吸収・代謝 (慢性腎臓病 (CKD) 患者) (Petkovich ら (2015))¹⁰

4 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
5 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~~
6 ~~nmol/L~~) 未満、29 名) を対象に、25(OH)D₃ を 448 µg 単回静脈内投与する
7 群、及び 25(OH)D₃ の徐放製剤¹³450 µg 又は 900 µg を空腹時に単回経口投
8 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
9 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。

10 その結果、血清 25(OH)D 濃度の T_{max} は、静脈内投与群、450 µg 経口投与
11 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。
12 また、投与前の血清 25(OH)D 濃度で補正後の C_{max} は、静脈内投与群、450
13 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
14 ng/mL (~~275、17 及び 35 nmol/L~~) であった。

15 血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度については、静脈内投与群では急速に上昇し、投

¹³ 12 時間以上の徐放期間を確認したとされている。

1 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
2 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
3 び 7 pg/mL ~~(7 及び 17 pmol/L)~~ 上昇した。

4 血清 24, 25(OH)₂D₃ 濃度については、静脈内投与群では時間経過に伴い増
5 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
6 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、
7 900 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。

8 Petkovich ら (2015) は、後述のラットを用いた試験 ([H-1](#) (5) ②)
9 の結果も踏まえ、25(OH)D₃ の静脈内投与によって血清 25(OH)D 濃度が急激
10 に増加し、血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度も増加したが、このために CYP24A1 及
11 び線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23 が誘導されるため、1α,25(OH)₂D₃ 濃度の
12 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】

14 b. 吸収 (審査報告書: 健康人・CKD 患者) (FDA CDER (2016)) ⁴⁰

15 <第 1 相試験 (健康成人が対象) >

16 健康成人 (性別及び年齢不明、各群 10 名) に 25(OH)D₃ を単回静脈内投
17 与 (448 µg) する群及び 25(OH)D₃ 徐放製剤を単回経口投与 (900 µg (90
18 µg/カプセルを 10 カプセル)) する群を設定又はして 25(OH)D₃ の体内動態
19 を調べる臨床第一相試験が実施されている。

20 その結果、25(OH)D₃ の体内動態パラメータは表 13 のとおりであり、絶
21 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)

22 【追 1-a-⑩ (p20~)】

24 表 13 25(OH)D₃ 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 _{max} (ng/mL)	35.87 ± 39.39	133.65 ± 20.793
(nmol/L)	(89.53 ± 98.31)	(333.57 ± 51.90)
t _{max} (時間)	21.00	0.167
t _{1/2} (日)	11.28 ± 8.96	11.00 ± 3.43

25 注) 摂取前の血清 25(OH)D₃ 濃度で補正後。t_{max} は中央値。他のパラメータは平均値 ± SD

26 <第 2 相試験 (患者が対象) >

27 CKD ステージ 3~4 の SHPT 患者 (性別及び年齢不明、各群 12~29 名)
28 に 25(OH)D₃ 徐放製剤を 0 (対照群)、30、60、90 µg/日の用量で 6 週間反
29 復経口投与する試験が実施されている (第 2 相試験)。

30 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
31 る。(参照 58) 【追 1-a-⑩ (p22~第 II 相試験 (CTAP101-CL-2008))]】

1 表 14 25(OH)D₃ 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 _{0-6wk} (ng・h/mL) (nmol・h/L)	9.19±22.62 (22.9±56.5)	689.15±238.14 (1720.04±594.37)	1447.80±360.22 (3613.54±899.07)	非公表
C _{max} (ng/mL) (nmol/L)	3.58±3.61 (8.94±9.01)	27.75±8.21 (69.26±20.49)	60.33±18.97 (150.58±47.35)	平均 86 (平均 214)
t _{max} (日)	34.97±30.79	37.75±10.41	41.13±5.24	非公表
t _{1/2} (日)	—	25.32±13.98	32.67±8.59	非公表

2 注) 摂取前の血清 25(OH)D₃ 濃度 (16~20 ng/mL ~~(40~50 nmol/L)~~ で補正後
3 平均値±標準偏差 - : 記載なし

4
5 <第3相試験>

6 CKD ステージ 3~4 であり、かつ血清 25(OH)D 濃度が 25~75 nmol/L
7 (10~30 ng/mL) の SHPT 患者 (性別及び年齢不明、対照群 144 名、
8 25(OH)D₃ 徐放製剤投与群 285 名) を対象に、プラセボ又は 25(OH)D₃、30
9 ~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
10 並行群間比較試験が実施されている (第3相試験)。

11 その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値について、25(OH)D₃ 投与群で漸増
12 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
13 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
14 ng/mL ~~(75 nmol/L)~~ 未満であった。(参照 21、59、53) 【追 1-a-④ p15、
15 追 1-a-⑥ p47、54】

16
17 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)D₃ 濃度の半減期は約 25 日であり、約 8
18 ~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
19 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、推
20 算糸球体濾過量 (eGFR) は定常状態における血清 25(OH)D₃ 濃度に臨床的
21 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
22 Pharmacokinetics ; 追 1-a-④ p7】
23

24
25 c. 吸収 (腎臓移植を受けた患者) (Barros ら (2016))

26 腎臓移植を受けた患者 (18 歳以上、男女、168 名) に 25(OH)D₃ 液剤を
27 266 µg/月 (平均 55.5 歳、男性 42 名、女性 30 名) 又は 266 µg/2 週 (平均
28 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
29 25(OH)D 値を測定する試験が実施されている。

1 その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値は、25(OH)D₃ 266 μg/月摂取群で
2 は投与前の 14 ng/mL ~~(35 nmol/L)~~ から、投与後の 30 ng/mL ~~(75 nmol/L)~~
3 に上昇した。また、25(OH)D₃ 266 μg/2 週摂取群では投与前の 14 ng/mL
4 ~~(35 nmol/L)~~ から、投与後の 39 ng/mL ~~(98 nmol/L)~~ に上昇した。両群と
5 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
6 照60) 【追 2-b】

7
8 ④⑬ 吸収（総説（評価書））（EFSA FEEDAP パネル（2005））

9 25(OH)D₃はビタミンDの通常の代謝物であり、食事中の25(OH)D₃は体内で
10 生成される25(OH)D₃と同様に代謝されると考えられる。ヒト又は動物におけ
11 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
12 高い25(OH)D₃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
13 かつ効率的に吸収される（Thompsonら（1966）、Blomstrand and Forsgren
14 （1976）、Sitrinら（1982）、Maislos and Shany（1987））。ビタミンD摂取
15 量の増加（25及び100 μg）により、用量依存的に血清25(OH)D₃濃度は増加し
16 たが、いずれの用量においても2～3か月後に血清25(OH)D₃濃度は定常状態に
17 達した（Viethら（2001））。血清25(OH)D₃濃度は、吸収及びビタミンDからの
18 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
19 ても（1日当たり25～250 μg）、75～200 nmol/L (30～80.1 ng/mL) の範囲
20 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
21 し、血清25(OH)D₃濃度を調整していることが示唆される。（参照42）【47】

22
23 ④⑭ 吸収・分布（総説）（食品添加物公定書解説書 第9版（2019））

24 ビタミン D₃ 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
25 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
26 て吸収が悪くなる。吸収されたビタミン D₃ は α-グロブリンと結合して体内を
27 循環し、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
28 は6か月以上も蓄積される。（参照61）【s32】

29
30 ④⑮ 吸収・分布（総説）（ビタミン総合事典（2011））

31 小腸から吸収された食物由来のビタミン D₃ は、特異的結合タンパク質であ
32 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。

33 通常、血液中の 25(OH)D₃ 濃度（20～60 nM : 8～24 ng/mL）は、
34 1α,25(OH)₂D₃ 濃度（40～120 pM : 16.7～50.0 pg/mL）の 500 倍である。（参
35 照62）【s18】

36
37 ④⑯ 吸収（総説（評価書））（IOM（2011））

38 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

1 (Haddad ら (1993)、Holick (1995))。胆汁酸及び膵リパーゼに依存してビ
2 タミン D の吸収効率は変化する (Weber (1981、1983))。すなわち、胆汁酸
3 が脂質を乳化し、膵リパーゼがトリグリセリドをモノグリセリドと遊離脂肪酸
4 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
5 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
6 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
7 する (Thompson ら (1966)、Blomstrand and Forsgren (1967)、Compston
8 ら (1981))。

9 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
10 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
11 肝臓に直接運ばれる。(参照 34) 【31】

13 ④⑩ 吸収 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2016))

14 食物中のビタミン D は、主に遠位小腸から、ビタミン D₂ 及び D₃ の区別なく
15 吸収され、吸収効率は一般的に 55~99% (平均 78%) である (Thompson ら
16 (1966)、Lo ら (1985)、Jones (2014)、Borel ら (2015)、Reboul (2015))。

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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))。

22 (参照63) 【s16】

24 ④⑪ 吸収 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2018))

25 正期産児を対象とした試験では、口腔胃管によって供給されたビタミン D₂
26 は、生後 1 日又は 10 日以上の子どものいずれでもよく吸収され、胆汁酸塩分泌
27 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))。

28 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
29 25(OH)D 濃度の最大約 40%を占める可能性がある (Stepman ら (2011)、
30 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
31 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))。

32 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。
33 25(OH)D は胎盤を介して胎児に輸送され、そこで 1,25(OH)₂ 又は
34 24,25(OH)₂D に変換される (Paulson and DeLuca (1986)、Salle ら (2002)、
35 Kovacs (2008)、Dror and Allen (2010)、Shin ら (2010)、Young ら
36 (2014))。(参照 36) 【追 5-g】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

次の⑭Rayaldee 医薬品添付文書 (2016)、⑮FDA CDER (2016) 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ならば書いた方がいいと思います。

松井専門委員：

25(OH)D とビタミン D₃ 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れません。

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り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。健康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。

1

2

⑭⑮ 吸収 (審査報告書) (FDA CDER (2016))¹⁰

[第 15 回 WG の記載]

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。

3

1 動物を対象に、毒性試験における 25(OH)D₃ の血中動態を測定する以下のよ
2 うな試験が実施されたとされている。(参照64)【追 1-a-⑧】

3
4 [イヌを用いた試験]

5 ビーグル犬 (3 頭/群) に 25(OH)D₃ の徐放製剤 (25、50、100 µg/kg 体重)
6 を単回経口投与して、そのほかの投与形態 (速放製剤 50 µg/kg 体重経口又は
7 静脈内投与 (50 µg/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。

8 その結果、徐放製剤の AUC は、25 µg/kg 体重群と 50 µg/kg 体重群との間で
9 は用量に伴って増加したが、50 µg/kg 体重群と 100 µg/kg 体重群との間では増
10 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
11 よる比較では、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
12 量は小さくなり、T_{max} は、徐放製剤群で投与後 8 時間、速放製剤群で投与後
13 4 時間、静脈内投与群で投与後 0.25 時間であった。【追 1-a-⑧ (p27～)】

14
15 [マウスを用いた試験]

16 CD-1 マウス (雄、匹数不明) に 25(OH)D₃ を単回、経口投与 (100 µg/kg 体
17 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
18 が実施されている。

19 その結果、25(OH)D₃ 血中濃度の T_{max} は、全ての群において投与後 4 時間
20 であった。また、AUC は、静脈内投与群、皮下投与群、経口投与群の順に小
21 さくなった。【追 1-a-⑧ (p28～)】

22
23 [ブタを用いた試験]

24 ブタ (Yucatan Swine、雄、3 頭/群) に 25(OH)D₃ を経口投与 (速放製剤又
25 は徐放製剤。投与量不明) する試験が実施されている。

26 その結果、いずれの剤形でも血清 25(OH)D₃ 濃度の上昇が認められたが、徐
27 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
28 ビリティは小さくなった。【追 1-a-⑧ (p30～)】

29
30 [イヌを用いた試験]

31 ビーグル犬 (雄、3 頭/群) に 25(OH)D₃ を 14 日間経口投与 (速放製剤 (3.0
32 µg/kg 体重/日) 又は徐放製剤 RAYALDEE (1.5、3.0、4.5 µg/kg 体重/日)) す
33 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
34 投与及び隔日投与 (3 回/週) が実施されている。

35 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
36 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-
37 ⑧ (p31)】

1 (2) 分布

2 ① 分布 (ヒト) (Mason ら (2011))

3 肥満又は肥満症の女性 (50~75 歳、閉経後、Body Mass Index (BMI) : 25.0
4 kg/m² 以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m² 以上、439 名) を対象
5 に、食事療法群 (118 名)¹⁴、運動療法群 (117 名)¹⁵、食事療法及び運動療法
6 群 (117 名)¹⁶、非介入群 (対照群 ; 87 名)¹⁷に無作為に割付け、減量のため
7 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
8 れている。

9 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
10 したが、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~
11 9.9%、10~14.9%及び 15%以上の女性では、血清 25(OH)D 濃度が平均でそれ
12 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。

13 (参照65) 【s24】

14

15 ② 分布 (ヒト) (Didriksen ら (2015))

16 糖尿病を発症したヒトを除く、耐糖能異常又は空腹時血糖異常のあるヒト
17 (性別不明、試験開始時 39~77 歳、29 名) にビタミン D₃ (500 µg/週) 又は
18 対照としてプラセボを 3~5 年間経口摂取させる試験が実施されており、試験
19 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 (対照群 11
20 名、ビタミン D₃ 摂取群 18 名) の血清 25(OH)D₃ 濃度及び腹部の皮下脂肪組織
21 中のビタミン D₃ 並びに 25(OH)D₃ 濃度が測定されている。

22 その結果は、表 15 のとおりであった。(参照66) 【s23】

23

24 表 15 試験開始前の血清 25(OH)D₃ 濃度、終了時の血清 25(OH)D₃ 濃度及び脂肪
25 組織中のビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 濃度

群 (人数)	血清 25(OH)D ₃ 濃度 (nmol/L <u>(ng/mL)</u>)		脂肪組織中ビ タミン D ₃ 濃度 (ng/g)	脂 肪 組 織 中 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/g)
	試験開始前	終了時		
対照群 (11 名)	54.2 ([34.4~94.6]) <u>(21.7 [13.8~37.9])</u>	62 ([36~93]) <u>(24.8 ([14.4~37.3])</u>	32 [(3.6~ 118)]]	2.5 ([1.5~ 3.5])]
ビ タ ミ ン	60.6 <u>([23.6~93.3])</u>	99 ([70~144])	209	

¹⁴ 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/m²

¹⁵ 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/m²

¹⁶ 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/m²

¹⁷ 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/m²

D ₃ 摂取群 (18 名)	<u>(24.3) [(9.5~37.4)]</u>	<u>(39.7 [(28.0~ 57.7)])</u>	<u>-(89~ 510)-</u>	3.8 [(2.4~ 5.9)]
------------------------------	----------------------------	----------------------------------	------------------------	---------------------

注) 平均値。()角括弧内は値範囲を示す。

[第 15 回 WG の記載]

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。健康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。

事務局より：

第 15 回 WG における、本試験の対象者から糖尿病の方は除かれているとのこと指摘を踏まえ修正しましたので、ご確認をお願いします。

③ 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)D₃ 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)D₃ の半減期は 15 日となる。また 1 α ,25(OH)₂D₃ 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 (10~80.1 ng/mL) (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 67)

【48】

[第 15 回 WG の記載]

松井専門委員：

Jones (2008) の総説にビタミン D₃ や 25(OH)D₃ の半減期が記述されています。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 D₃ 投与や 25(OH)D₃ 投与終了後の血中 25(OH)D₃ 濃度低下のカイネティックのデータがあるとより良いです。

事務局より：

Jones (2008) 【48】 で引用している文献 (原著) の提出を依頼しています。

④ 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

1 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
2 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
3 する報告が存在する (Jones (2014))。

4 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
5 結合しており、遊離型の 25(OH)D は 1%未満である (Bikle ら (1985)、Powe
6 ら (2013)、Chun ら (2014)、Yousefzadeh ら (2014))。血液中の
7 1α,25(OH)₂D₃ は主に DBP 及びアルブミンと結合している。(Bikle ら (1986)、
8 Jones ら (1998)、Powe ら (2013))。

9 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
10 る (Jones KS ら (2014)) が、血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度の半減期は数時間であ
11 る (Jones ら (1998)、IOM (2011))。

12 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
13 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
14 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
15 1α,25(OH)₂D は骨、小腸、腎臓、膵臓、脳及び皮膚といった種々の組織に
16 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
17 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
18 の結合が関与していると考えられている (Mawer ら (1972))。

19 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
20 (Heaney ら (2009)、Whiting ら (2013))。

21 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
22 胞内の脂肪滴にビタミン D₃ 及びその代謝物 (25(OH)D₃ 及び 1α,25(OH)₂D₃)
23 が認められた (Malmberg ら (2014))。

24 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
25 がある (Saneei ら (2013)、Vanlint (2013))。(参照 63) 【s16】

26 27 ⑤ 分布 (ラット) (DSM 社社内資料 (2014))

28 Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) を対象に、25(OH)D₃ 製剤を 90 日間混餌
29 投与 (25(OH)D₃ として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日) ¹⁸する試験が
30 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)D₃ 及びビタミ
31 ン D₃ 濃度が測定されている。

32 その結果、各群の血漿 25(OH)D₃ 及びビタミン D₃ 濃度は表 16-1 及び表 16-
33 2 のとおりであった。(非公表) 【62】

34

¹⁸ 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)D₃ は 16.8 µg/kg。

1 表 16-1 血漿 25(OH)D₃ 濃度の経時的変化

投与群 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	性別	各測定時期の濃度 (nmol/L (<u>ng/mL</u>))				
		投与前	4 週間後	8 週間後	13 週間後	投与終了 4 週間後
0	雄	36.8 <u>(14.7)</u>	46.0 <u>(18.4)</u>	45.9 <u>(18.4)</u>	45.1 <u>(18.1)</u>	38.3 <u>(15.3)</u>
	雌	45.0 <u>(18.0)</u>	45.3 <u>(18.1)</u>	43.5 <u>(17.4)</u>	36.2 <u>(14.5)</u>	32.2 <u>(12.9)</u>
7	雄	37.5 <u>(15.0)</u>	260 <u>(104.2)</u>	258 <u>(103.4)</u>	230 <u>(92.2)</u>	
	雌	47.2 <u>(18.9)</u>	200 <u>(80.1)</u>	179 <u>(71.7)</u>	147 <u>(58.9)</u>	
20	雄	36.0 <u>(14.4)</u>	404 <u>(161.9)</u>	408 <u>(163.5)</u>	379 <u>(151.9)</u>	
	雌	48.8 <u>(19.6)</u>	331 <u>(132.6)</u>	325 <u>(130.2)</u>	337 <u>(135.0)</u>	
60	雄	34.8 <u>(13.9)</u>	434 <u>(173.9)</u>	420 <u>(168.3)</u>	422 <u>(169.1)</u>	
	雌	42.0 <u>(16.8)</u>	305 <u>(122.2)</u>	310 <u>(124.2)</u>	309 <u>(123.8)</u>	
180	雄	36.9 <u>(14.8)</u>	389 <u>(155.9)</u>	358 <u>(143.4)</u>	348 <u>(139.4)</u>	30.3 <u>(12.1)</u>
	雌	40.5 <u>(16.2)</u>	278 <u>(111.4)</u>	283 <u>(113.4)</u>	272 <u>(109.0)</u>	22.6 <u>(9.1)</u>

2

3 表 16-2 血漿ビタミン D₃ 濃度の経時的変化

投与群 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 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

4

事務局より：

ビタミン D₃ 濃度について、ng/mL に換算した値を併記する予定です。

⑥ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

Wistar ラット（雄、8 匹）に[¹⁴C]25(OH)D₃ 又は[¹⁴C]ビタミン D₃ を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、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の測定が実施されている。

その結果認められた[¹⁴C]- 25(OH)D₃ 及び[¹⁴C]-ビタミン D₃ 投与 120 時間後の組織中の残留放射能濃度を表 17 に示す。

残留放射能濃度は 25(OH)D₃ 投与群では、血漿中に最も高く認められ、測定したいずれ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 D₃ 投与群では、腎臓と肝臓に多く認められた。屠と体¹⁹における残留放射能割合は 25(OH)D₃ 投与群で 4.27%TAR（投与量に対する割合）、ビタミン D₃ 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。
（非公表）【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 ₃ 投与群	ビタミン D ₃ 投与群
副腎	0.287	1.245
脳	0.029	0.064
精巣上体	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	0.218
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
精巣	0.194	0.243
胸腺	0.134	0.464
血漿	1.483	1.282

¹⁹ 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

全血	0.779	0.694
----	-------	-------

1

[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%) があつ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)D₃ は少なくビタミン D₃ は多い。→摂取したビタミン D₃ 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)D₃ に変換される。ビタミン D₃ 由来または摂取した 25(OH)D₃ 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)D₃ 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 D₃ 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 D₃ の補給によってヒトの脂肪組織における 25(OH)D₃ とビタミン D₃ 濃度は上昇するが、ビタミン D₃ 濃度は 25(OH)D₃ 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)D₃ 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 D₃ 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。

2

3

⑦ 参考資料

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、参考資料とした。

5

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))

8

9

ラット（系統、匹数等不明）に $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ といったより極性の高い代謝物も検出された。（参照68、41）

【s21、26】

(3) 代謝

① 吸収・代謝（ヒト）(Shiehら (2017))¹⁰

健康人及び患者（性別不明、18 歳以上、35 名²⁰ 群 16~19 名：血清中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度 $20 \text{ ng}/\text{mL}$ ($50 \text{ nmol}/\text{L}$) 未満)を対象として、表 18 のような群を設定し、ビタミン D_3 $60 \mu\text{g}$ 又は $25(\text{OH})\text{D}_3$ $20 \mu\text{g}$ を 1 日 1 回、16 週間摂取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の血清中 $25(\text{OH})\text{D}$ 及び遊離型 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度並びに $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 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69）【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^注

供与物質 (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 (ng/mL) (nmol/L)	17.0 ± 2.5 (40.4 ± 9.2)	42.4 ± 15.9 (105.8 ± 39.7)
		遊離型 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度 (pg/mL) (pmol/L)	4.7 ± 1.0 (10.5 ± 2.0)	11.6 ± 5.6 (29.0 ± 14.0)
		$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度 (pg/mL)	58.8 ± 17.6	70.3 ± 23.4
ビタミン D	$60 \mu\text{g}/\text{日}$	総 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度 (ng/mL)	16.2 ± 3.7	29.6 ± 4.1

²⁰ $25(\text{OH})\text{D}_3$ 群の構成：White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名
 ビタミン D_3 群の構成：White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

		—(nmol/L)—	—(42.4±6.2)—	—(73.9±10.2)—
		遊離型 25(OH)D ₃ 濃度 (pg/mL)	4.2±0.8	7.8±1.9
		—(pmol/L)—	—(11.7±2.5)—	—(19.5±4.7)—
		1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度 (pg/mL)	51.8±14.2	66.8±13.9

注) 数字は平均±SD

② 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)D₃ 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)D₃ 濃度及び血清 1,25(OH)₂D 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 ^{注2}
プラセボ	0 µg/日 (0 µg×3回/日)	135名 (男性 37名、女性 98名) (4年間の脱落者数 61名)
25(OH)D ₃	15 µg/日 (5 µg×3回/日)	132名 (男性 37名、女性 95名) (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)D₃ 投与群の血清 25(OH)D₃ 濃度は、投与開始前の 60.5 nmol/L (24.2 ng/mL) から 1年後には 118.8 nmol/L (47.6 ng/mL) 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 (39.1 ng/mL) 未満の被験者は 10名のみで、250 nmol/L (100.2 ng/mL) を超えた被験者は認められなかった。

血清 1,25(OH)₂D 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70) 【56】

③ 吸収・代謝 (ヒト) (社内資料 (伊藤ら (2016)))

健康人 (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 D₃ 又は 25(OH)D₃ 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)D₃ 濃度及び 1,25(OH)₂D 濃度が測定されている。

1 表 21 用量設定

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

2
3
4
5
6

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)₂D 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】

7 表 22 プラセボ、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び
8 1α,25(OH)₂D 血中濃度^注

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

9 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 D₃ 群
10 10.9 µg/日、25(OH)D₃ 群 13.3 µg/日。

11
12

④ 吸収・代謝 (ヒト) (社内資料 (清水及び伊藤 (2017)))

13 健常人 (男女、45~74 歳、日本人：血清 25(OH)D 濃度 75 nmol/L (30
14 ng/mL) 以下、~~一~~群 105~110 名~~一~~) を対象として、プラセボ又は 25(OH)D₃
15 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
16 間比較試験が実施され、血中 25(OH)D₃ 濃度及び血中 1α,25(OH)₂D 濃度が測定
17 されている。

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

20

21 表 23 プラセボ、又は 25(OH)D₃ 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25(OH)₂D

1 血中濃度^{注1}

摂取群 (被験者数)		25(OH)D (ng/mL)		1α,25(OH) ₂ D (pg/mL)	
供与物質	25(OH)D ₃ 摂取 量 (μg/日)	投与前	投与終了後	投与前	投与終了後
プラセボ (105名)	0	19.5±5.2	約 23	54.30±14.06	60.27±15.49 ^a
25(OH)D ₃ (110名)	10	19.6±5.5	約 46 [#]	54.14±18.12	74.18±23.92 ^{ab}

2 注1) 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
3 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 4.32 μg/日、25(OH)D₃群 4.27 μg/日

5 注2) #は、プラセボとの間に有意差がある (p<0.01) ことを示している。

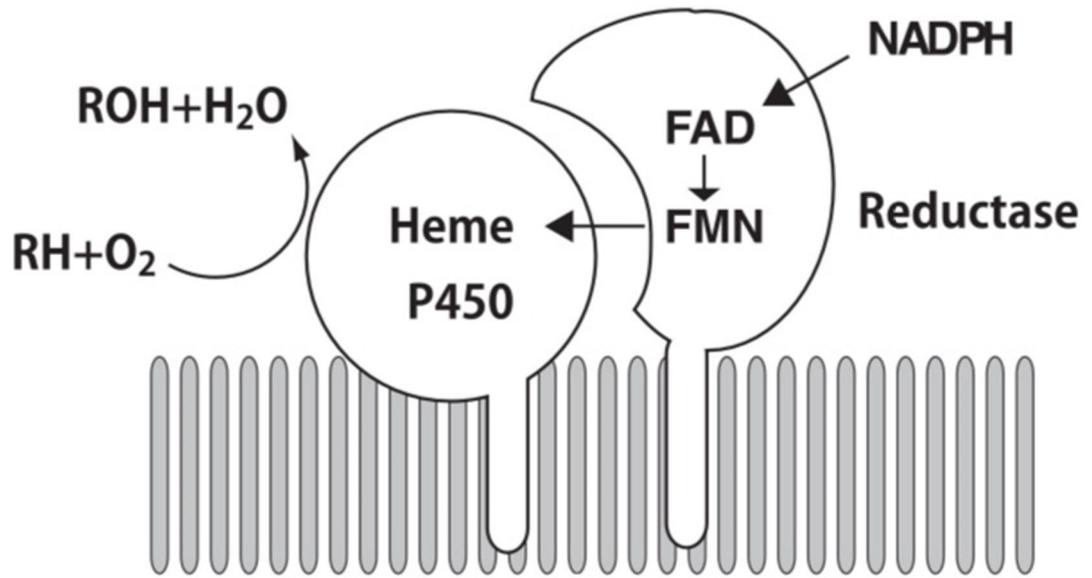
6 注3) ^aは、投与前値との間に有意差がある (p<0.001) ことを示している。

7 注4) ^bは、プラセボとの間に有意差がある (p<0.001) ことを示している。

8
9 ⑤ 代謝（総説）（ビタミンの辞典（1996））

10 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
11 外線 (290~320 nm) の照射によりプレビタミン D₃となる。プレビタミン D₃
12 の体温による熱異性化反応により生成するビタミン D₃は、DBP と結合して体
13 内に吸収される。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
14 るため、ビタミン D₃の生成量は一定量で飽和に達する。

15 皮膚で生成又は経口的に摂取されたビタミン D₃は肝臓へ運ばれ、肝臓ミク
16 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
17 され 25(OH)D₃となる。この反応を触媒する主酵素は vitamin D 25-
18 hydroxyase [EC 1.14.14.24] (CYP2R1) と称され、ミクロソーム型 P450 に属
19 し、NADPH-hemoprotein reductase と分子状酸素を必要とする (vitamin
20 D₃ + NADPH-hemoprotein reductase + O₂ → 25-hydroxy vitamin D₃ +
21 NADP⁺-hemoprotein reductase + H₂O)。ミクロソーム型 P450 の電子の流れ
22 を図*に示した。FAD (ビタミン B₂)、FMN (ビタミン B₂)、NADPH (ナイ
23 アシン)、鉄 (ヘム = プロトポルフィリン IX-鉄) を必要とする。

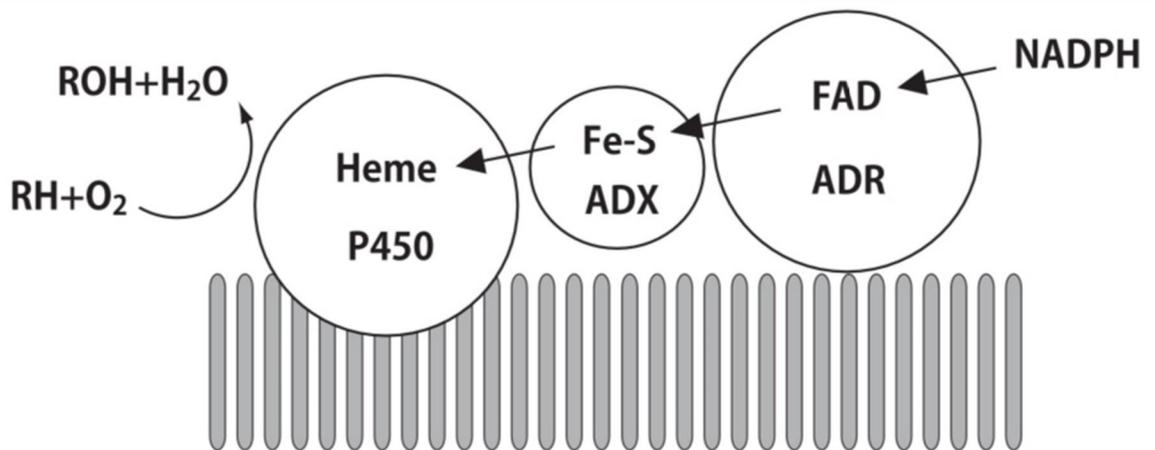


図*. ミクロソーム型シトクロム P450 の電子伝達系 (榊利之, ビタミン D 代謝酵素の構造と機能に関する研究, ビタミン, 11, 469-477, 2019) 【s36】

Reductase, NADPH-hemoprotein reductase. RH, 基質. ROH, 反応産物.

なお、血漿中のビタミン D₃ 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 D₃ 摂取量の増加に伴って 25(OH)D₃ 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)₂D 又は 24,25(OH)₂D に代謝されるが。1α 位を水酸化する酵素は 25-hydroxyvitamin D₃ 1α-hydroxylase [EC:1.14.15.18](CYP27B1)と称され、還元型 adrenal ferredoxin と分子状酸素を必要とする (25-hydroxy vitamin D₃ + 2 reduced adrenal ferredoxin + 2 H⁺ + O₂ → 1α,25-dihydroxy vitamin D₃ + oxidized adrenal ferredoxin + H₂O)。24 位を水酸化する酵素は vitamin D₃ 24-hydroxylase [EC:1.14.15.16] (CYP24A1) と称され、還元型 adrenal ferredoxin と分子状酸素を必要とする (25-hydroxyvitamin D₃ + 2 reduced adrenal ferredoxin + 2H⁺ + O₂ → 24,25-dihydroxyvitamin D₃ + 2 oxidized adrenal ferredoxin + H₂O)。これら両酵素は、ミトコンドリア型のシトクロム P450 に属する。ミトコンドリア型 P450 の電子の流れを図*に示した。FAD (ビタミン B₂), FMN (ビタミン B₂), NADPH (ナイアシン), 鉄 (2Fe-2S クラスタ) を必要とする。



1
2 図＊. ミトコンドリア型シトクロム P450 の電子伝達系（榊利之, ビタミン
3 D 代謝酵素の構造と機能に関する研究, ビタミン, 11, 469-477, 2019) 【s36】
4 ADR, NADPH-adrenal ferredoxin reductase. ADX, adrenal ferredoxin =
5 arenodoxin. RH, Fe-S, 2Fe-2S クラスタ. 基質. ROH, 反応産物.

6
7 したがって、ビタミン D の毒性を評価するときには、ビタミン B₂、ナイア
8 シン、鉄の栄養機能が正常に作動しているか否かも評価したうえで判断する必
9 要がある。

10
11 これらの水酸化反応は、この代謝は血中カルシウム濃度によって変化する。
12 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
13 すると、副甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌され、PTH により腎
14 臓ミトコンドリア内にある 1 α 位水酸化酵素の発現が活性化される。この結果、
15 25(OH)D は 1 α 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、1 α 位が水酸化され
16 1 α ,25(OH)₂D となる。

17 1 α ,25(OH)₂D 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
18 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
19 骨からのカルシウムイオンの溶出を促進させる。

20 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 α
21 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 24R 位水酸化
22 酵素の発現が活性化され、25(OH)D は 24R 位水酸化酵素による水酸化反応を
23 受けて、24 位が水酸化され 24,25(OH)₂D となる。（参照 8）【1】

24
事務局より：

水酸化による異化代謝に係る補因子等について評価書に記載すべき文案をご教
示ください。

柴田専門委員：

⑤代謝（総説）（ビタミンの辞典（1996））の項に追加しました。青のハイライト部分です。

松井専門委員：

上の図を含め、これらは P450i 一般的な説明だと思います。必要でしょうか？
おそらく、ビタミン D は ROH に相当すると思いますが、そうならば、その点の記述がある方が良くもありません

青のハイライト部分はビタミンの辞典（1996）【1】に記載されていないと思います。記載事項が示されている知見を引用し、記載すべきなのでは？

事務局より：

青のハイライト部分の追記の可否をご確認いただき、必要な場合は、ビタミンの辞典（1996）【1】と分けて記載を整理する予定です。

1

2

3

⑥ 代謝（総説）（食品添加物公定書解説書 第9版（2019））

4

体内に摂取されたビタミン D₃ は、肝臓のミクロソームで 25 位が水酸化されて 25(OH)D₃ 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、1α,25(OH)₂D₃ 又は 24,25(OH)₂D₃ に代謝される (Holick ら (1971)、Lawson ら (1971)、Holick ら (1972))。(参照 61) 【s32】

9

10

⑦ 代謝（総説）（Jones (2012)）

11

25(OH)D 及び 1α,25(OH)₂D 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))。

16

17

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、1α,25(OH)₂D 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))。

21

22

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、1α,25(OH)₂D による CYP24A1 誘導を抑制する (Brenza (2000)、Shinki ら (1992)、Reinhardt ら (1990))。一方で PTH

23

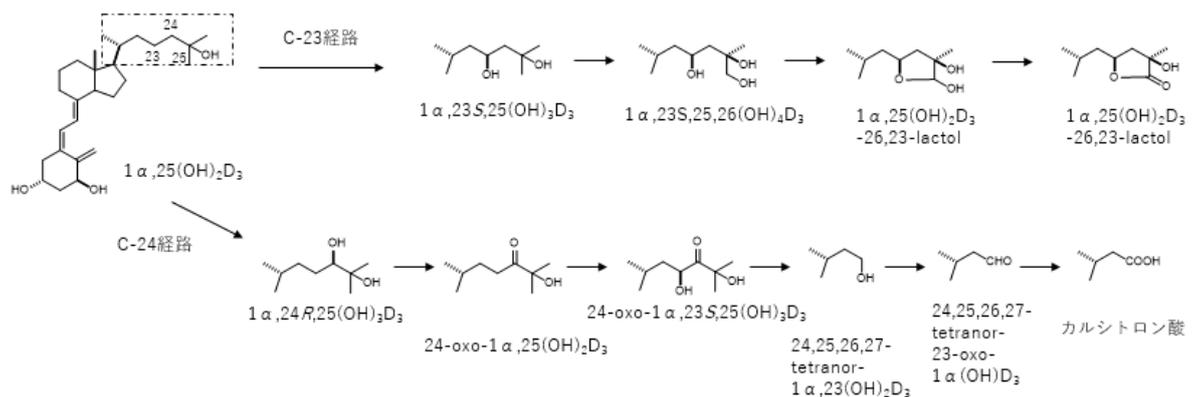
24

1 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
2 ら (1998)、Yang ら (2001)、Huening ら (2002))。なお、腎臓における
3 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
4 漿中のカルシウム濃度の増加の結果と考えられる。

5 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
6 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、
7 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を低下させる (Shimada ら (2004)、Perwad ら (2007)、
8 Shimada ら (2005)、Bai ら (2003)、Larsson ら (2004)、Inoue ら (2005))。

9 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
10 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
11 血症 (IH) の原因の可能性があるとする報告がある (Schlingmann ら
12 (2011))。(参照71) 【追 3-f】

13
14 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
15 路)



16
17
18 ⑧ 代謝 (総説) (ビタミン総合事典 (2011))

19 ビタミン D_3 は肝臓において 25 位が水酸化され、次に腎臓で 1α 位又は 24
20 位が水酸化される。

21 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
22 主であるが、側鎖の他の位置も水酸化する。(Sawada ら (2000))

23 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
24 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
25 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 D_3 -25 位水酸化酵素
26 の本体は CYP2R1 であることがわかった (Cheng ら (2004))。酵母内で発現
27 させた CYP2R1 は高い 25 位水酸化活性を示した (Shinkyō ら (2004))。

28 ミトコンドリア型酵素である CYP27B1 について、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 1α 位水酸化酵
29 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_{cat} も 20 min^{-1} とシトク
30 ロム P450 の反応としては高い値を示す。

1 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
2 代謝物が認められる (Sawada ら (2004))。反応産物には VDR 結合能がほと
3 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
4 の代謝物はほとんど見られない。

5 ビタミン D₂ は CYP2R1 により 25 位が水酸化されるが、CYP27A1 により
6 24S 位又は 26(27)位が水酸化される (Shinkyō ら (2004))。1α,25(OH)₂D₂ 及
7 び 1α,24S(OH)₂D₂ の VDR 結合能は 1α,25(OH)₂D₃ とほぼ同等である。両者は
8 CYP24A1 によって不活化されると考えられている (Urushino ら (2009))。

9 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
10 (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
11 ピメラーゼにより、1α,25(OH)₂D₃ の 3β 位の水酸基が 3α 位に転移すると VDR
12 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
13 VDR 結合能は失われるとされている。(参照 62) 【s18】

14 15 ○ 代謝 (ヒト) (Wang ら (2014))

16 著者らは、25(OH)D₃ のグルクロン酸抱合反応を触媒するヒトウリジン 5'-ジ
17 ホスホグルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) の同定を行い、UGT1A4 及
18 び UGT1A3 が、ヒト肝臓における 25(OH)D₃ グルクロン酸抱合の主要な触媒
19 であるとした。3 つの 25(OH)D₃ モノグルクロニド (25(OH)D₃-25-グルクロニ
20 ド、25(OH)D₃-3-グルクロニド及び 5,6-trans-25(OH)D₃-25-グルクロニド)
21 が組換え UGT1A4/UGT1A3、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞により生成さ
22 れた。ヒト血漿及び胆汁の両方に 25(OH)D₃-3-グルクロニドが存在することが
23 確認されており、このグルクロン酸抱合経路は、ヒトのビタミン D ホメオスタ
24 シスに生理学的に関連し貢献している可能性が示唆された、としている。(参
25 照 72) 【s34】

26 27 ○ 代謝 (ヒト) (Wong ら (2018))

28 25(OH)D₃-3-O-硫酸塩は、ヒトにおける 25(OH)D₃ の主要な循環代謝物であ
29 り、平均循環血中濃度は 25(OH)D₃ に匹敵するとされ (Axelson (1985)、
30 Shimada ら (1995)、Higashi ら (2014))、それが体内の代替の 25(OH)D₃ 貯
31 蔵形態でもであると仮定されている (Higashi ら (2010)) ことから、著者らは
32 25(OH)D₃-3-O-硫酸塩の形成について明らかにする目的で、組換えスルホトラ
33 ンスフェラーゼ (SULT) 酵素、肝細胞質、初代肝細胞、腎尿細管上皮細胞及
34 び不死化腸上皮細胞を使用して、ヒトにおける 25(OH)D₃ のスルホン化機序を
35 調べ、肝スルホン化活性の個体間変動の潜在的な遺伝的及び環境的原因を特定
36 した。

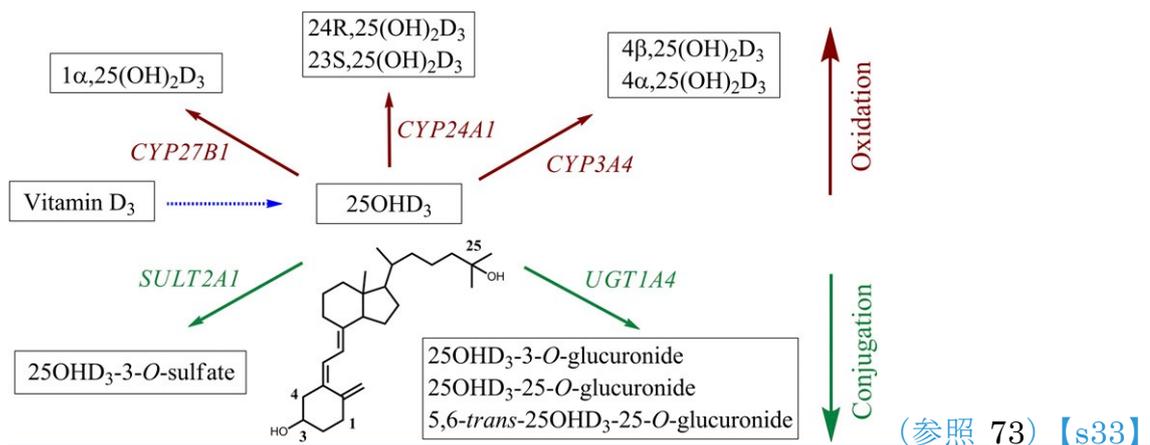
37 25(OH)D₃-3-O-硫酸塩は循環中に保持され、体内のさまざまな組織に分配さ
38 れ、そこで 25(OH)D₃ に加水分解され、必要に応じて 25(OH)D₃ プールを補充

1 する可能性があるため、DBP に対する 25(OH)D₃-3-O 硫酸塩の結合親和性と、
2 ヒトの尿及び胆汁中のその存在も調べた。

3 その結果、25(OH)D₃はヒト SULT2A1 によって選択的に結合し 25(OH)D₃-
4 3-O 硫酸塩となること、肝臓が代謝物形成の主要部位であることを報告してい
5 る (図 4)。25(OH)D₃が低濃度 (50 nM) の場合には、25(OH)D₃-3-O 硫酸塩
6 が最も多い代謝物であり、肝固有クリアランスは次に効率的な代謝経路の約 8
7 倍と高かった。さらに、25(OH)D₃スルホン化は、ヒトプレグナン X 受容体ア
8 ゴニストであるリファンピシンによって誘導されなかった。258 の異なるヒト
9 肝細胞質で評価した 25(OH)D₃スルホン化速度は、デヒドロエピアンドロステ
10 ロン (DHEA) のスルホン化の速度と相関していた。さらに、SULT2A1 のイ
11 ントロン 1 内の一般的な一塩基変異 (rs296361;マイナーアレル頻度=白人で
12 15%) と肝臓のサイトゾル SULT2A1 含有量及び 25(OH)D₃-3-O 硫酸塩形成率
13 との間に有意な関連が明らかになり、SULT2A1 遺伝子の変異が、ビタミン D
14 ホメオスタシスの個人差に重要な役割を果たすことが示唆された。

15 また、25(OH)D₃-3-O 硫酸塩は、DBP に対して高い親和性を示し、ヒトの血
16 漿及び胆汁からは検出されたが、尿サンプルにおいては検出されなかった。こ
17 れらのことから、著者らは、循環血中濃度の 25(OH)D₃-3-O 硫酸塩は急速な腎
18 排泄から保護されているようであり、硫酸塩代謝物が *in vivo* で 25(OH)D₃ の
19 貯蔵庫として機能し、ビタミン D の生物学的効果に間接的に寄与する可能性が
20 あるとしている。(参照 73) 【s33】

21
22 図 4 25(OH)D₃ 代謝経路 (酸化と結合作用) と関連するヒト肝臓代謝酵素



23
24 事務局より：

第 15 回 WG におけるご意見等を踏まえ、25(OH)D の抱合体化 (【s34】及び【s33】) について追記しました。ご確認をお願いします。

柴田専門委員：
確認しました。

1
2 ⑨ 代謝（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

3 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
4 ア型酵素（CYP27A1）及びミクロソーム型酵素（CYP2R1、CYP3A4、
5 CYP2J3）の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する（Jones ら（2014））。
6 25 位水酸化反応は、血清 1 α ,25(OH) $_2$ D 濃度が通常の生理学的濃度に比べ低い
7 場合に、より効率的に進行する（Gropper ら（2009））。

8 1 α 位水酸化酵素（CYP27B1）による、25(OH)D から 1 α ,25(OH) $_2$ D への代
9 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
10 1 α ,25(OH) $_2$ D が産生される。胎盤でも 1 α 位水酸化酵素により 1 α ,25(OH) $_2$ D が
11 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
12 1 α ,25(OH) $_2$ D 濃度には寄与しない（Jones（2014））。

13 1 α 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
14 により制御されている。

15 輸送タンパク質と結合していない 1 α ,25(OH) $_2$ D は不安定である（Norman
16（2008）、Lehmann and Meurer（2010））。標的細胞の近傍で、1 α ,25(OH) $_2$ D
17 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
18 1 α ,25(OH) $_2$ D は速やかに代謝されるか、VDR と結合する（Lehmann and
19 Meurer（2010））。

20 25(OH)D 及び 1 α ,25(OH) $_2$ D は 24 位の水酸化を受け、それぞれ 24,25(OH) $_2$ D
21 と 1,24,25(OH) $_3$ D となり不活化される（Jones ら（2012）、Biancuzzo ら
22（2013））。ビタミン D 摂取後、数週間遅れて 24-水酸化酵素（CYP27A1）が
23 誘導されており（Wagner ら（2011））、24-水酸化酵素の代謝物に生理活性が
24 あるとする報告も存在する（Jones（2014））。（参照 63）【s16】

25
26 Jones（2013）のレビューによると、ビタミン D $_2$ 及びビタミン D $_3$ は、構造
27 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、
28 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
29 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 $_2$ とビタ
30 ミン D $_3$ を区別していないように見える（Jones, 2013）。ビタミン D $_2$ 及びビタ
31 ミン D $_3$ 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
32 れている（Jones, 2013）。

33 ビタミン D $_2$ 及びビタミン D $_3$ の生物学的効力の違いの可能性については、ビ
34 タミン D $_2$ 又はビタミン D $_3$ を摂取後の生物学的活性の非機能的な代替マーカー
35 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
36（Jones, 2013; Lehmann ら, 2013; Ikonen ら, 2016）。これらの研究では、ビ

1 タミン D₂ 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
2 ルに対するビタミン D₃ の寄与率が低下し、この低下は血清 25(OH)D₃ 濃度（絶
3 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 D₃ が肝臓での 25-
4 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
5 あるが（Holmberg ら、1986、Tripkovic ら、2012）、毒性試験や代替試験のデ
6 ータからは、ビタミン D₂ の（ビタミン D₃ に比べて）優先的な非特異的異化作
7 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
8 タミン D₂ 及びビタミン D₃ を投与した研究を比較したメタアナリシスでは、ビ
9 タミン D₃ のボーラス投与（>125 µg/日以上）は、ビタミン D₂ の投与に比べて
10 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
11 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
12 ている（Tripkovic ら、2012）。

13
14 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
15 である（Holick, 1999; Jones, 2014）。体内のビタミン D 代謝物は、CYP24A1
16 （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
17 される。1,25(OH)₂D は、24 位水酸化酵素を刺激することで、自らの分解を強
18 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
19 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
20 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
21 1,25(OH)₂D の 23 水酸化反応を触媒し、順次、それぞれ 25(OH)D-26,23-ラク
22 トン及び 1,25(OH)₂D-26,23-ラクトンを生産する（Jones ら、2014）。**これら**
23 **C23 ラクトン化合物も主に胆汁中に排泄される。**また、1,25(OH)₂D は、A 環
24 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、3-epi-1α,25(OH)₂D
25 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マー化される可能性
26 があり、その場合は生物学的活性が低下する。3-epi-1α,25(OH)₂D は、ヒト
27 白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性を
28 示した（Kamao ら、2004）。

[第 15 回 WG の記載]

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。

⑭⑩ 代謝 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP) ((2) ⑥の再掲)

Wistar ラット (雄、8 匹) に $[^{14}\text{C}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 又は $[^{14}\text{C}]$ ビタミン D_3 を 5 日間経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) する試験において、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。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 若しくは $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 又はこれらの混合物) が多く認められた。一方、ビタミン D_3 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 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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、両群ともに未変化体が認められている。(非公表)【追 3-c】

⑭⑪ 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、 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ であり、最も少ない物質は $[^3\text{H}]1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ であった。血清中 $[^3\text{H}]25(\text{OH})\text{D}_3$ 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】

1 (4) 排泄

2 ① 排泄 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2016))

3 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))。

4 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
5 (2013))。乳汁中のビタミン D 濃度は、25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 濃度より
6 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
7 (Makin ら (1983)、Hollis ら (1986))。

8 妊娠後期 (Wall ら (2016)) 又は授乳期初期 (Ala-Houhala ら (1988a)、
9 Hollis and Wagner (2004a)) からのビタミン D の摂取開始は乳汁中のビタミン
10 D の濃度を上昇させる可能性があるが、摂取量が大量でない限り、上昇は適
11 度にとどまる。(参照 63) 【s16】

12 [第 15 回 WG の記載]

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か、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。

13 ② 排泄 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP)

14 胆管カニューレ挿入 Wistar ラット (雄、4 匹) に [14C]25(OH)D₃ 又は [14C]
15 ビタミン D₃ 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。
16

17 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、
18

表 24 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。（非公表）【追 3-b】

表 24 投与後 48 時間の残留放射能割合（%TAR）

投与群	25(OH)D ₃ 投与群	ビタミン D ₃ 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
屠と体	3.8	0.6
合計	97.6	94.4

③ 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（（2）⑥の再掲）

Wistar ラット（雄、8 匹）に[¹⁴C]25(OH)D₃ 又は[¹⁴C]ビタミン D₃ を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、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 120 時間の尿及び糞中の放射活性の累積排泄率及び対内残留分の放射活性は、表 25 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。24 時間当たりの排泄量に試験期間中有意な変動はなかった。（非公表）【追 3-c】

表 25 投与後 120 時間の残留放射能割合（%TAR）

投与群	25(OH)D ₃ 投与群	ビタミン D ₃ 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 ^{注 1}	1.76	5.56
全血 ^{注 1}	2.08	1.80
消化管内残留物	3.67	3.36
屠と体	4.27	8.59
合計	99.38	98.57

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

注 2) 血液は文献を基に体重の 7.4%として算出

[第15回WGの記載]

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。

1

事務局より：

Jones（2014）、Jones et al.（1998）その他、25(OH)D₃に関する、ヒトにおける排泄に関する知見が記された文献の提出を依頼しています。

2

3

（5）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)₂D₃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1α,25(OH)₂D₃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D₃や25(OH)D₃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 1α 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 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

1
2 ① カルシウムのホメオスタシスへの関与

3 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
4 ウム」(2016)で引用)。

5 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
6 維持するため、主に副甲状腺ホルモン (PTH) と 1,25(OH)₂D が厳密な調節
7 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
8 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
9 に作用し、1 α -水酸化酵素 (CYP27B1) を活性化して 25(OH)D から
10 1,25(OH)₂D への変換を促すとともに、骨に作用し骨吸収を増加させる。カ
11 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
12 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
13 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
14 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、
15 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
16 の 1,25(OH)₂D 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
17 により抑制される。

18 1,25(OH)₂D は、副甲状腺に存在する受容体に作用し、PTH の産生と分泌
19 を抑制する。(参照 34) 【31】

20
21 b. 生理作用 (総説 (評価書)) (IOM (2011))

22 1 α ,25(OH)₂D₃ は、主に標的細胞の核内に主に局在する VDR と結合し、遺
23 伝子発現を調節する (Jones ら (1998)、Jurutka ら (2001))。

24 1 α ,25(OH)₂D₃ は、血清カルシウム及びリンのホメオスタシスを調節し、
25 骨の形成と維持に作用する (DeLuca (1988)、Reichel ら (1989)、Jones
26 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
27 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
28 D-responsive elements: VDRE) は、多くの遺伝子に認められ、それには細
29 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
30 34) 【31】

31
32 c. 生理作用 (ビタミン総合事典 (2011))

33 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
34 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
35 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。

36 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
37 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

1 (Whitfield (1995))。

2 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
3 の 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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
4 (Takeyama ら (1997)、Kim ら (2007))。

5 腎臓において、PTH、カルシトニン、1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ は遠位尿細管に作用
6 して経細胞的にカルシウム再吸収を促進する。1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ は、遠位尿細
7 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
8 反応も増強させる。また、1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ は近位尿細管におけるリン再吸収
9 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
10 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、
11 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ は NPT2a の転写を促進させることでその発現を促進する
12 (Taketani (1998))。

13 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が高カルシ
14 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
15 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
16 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
17 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、
18 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。

19 副甲状腺では、1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ は副甲状腺に対するカルシウムイオン感受
20 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
21 調節に関与している。

22 妊婦では妊娠初期より血清 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 濃度が上昇し始め、妊娠中期、
23 後期には非妊婦の約 1.5 倍から 2 倍を示す。母体血中 25(OH)D $_3$ 濃度は変化
24 を認めないことから、妊娠中の高濃度 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 濃度は主に母体側に作
25 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
26 進している (Shinki ら (1985))。一方、胎児の VDR は小腸にはほとんど認
27 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
28 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】

30 ○ ビタミン D 過剰時のメカニズム

31 a. 毒性発現のメカニズム (EFSA Journal (2012))

32 ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D の濃度が上昇するが、
33 活性代謝物である 1,25(OH) $_2$ D の濃度は変化しない (Jones (2008)) 又は低
34 下する (IoM (2010)) という報告がある。ただし、高濃度の 25(OH)D 及び
35 その他のビタミン D 代謝物 (24,25(OH) $_2$ D $_3$ 、25,26(OH) $_2$ D $_3$ 、25(OH)D $_3$ 、
36 26,23-ラクトンなど) のために、DPB の容量を超えると、結合していない
37 25(OH)D 及び 1,25(OH) $_2$ D が遊離する可能性があり、これらの遊離型は標的
38 細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激するとの仮説がある (Bouillon ら

1 (2008))。一方、ビタミン D 投与後の重度の高カルシウム血症と体重減少
2 が 1,25(OH)₂D を合成できないマウスモデルでも観察されており、
3 1,25(OH)₂D ではなく 25(OH)D が毒性を媒介することが示唆される
4 (DeLuca ら (2011))。

5 非常に高い血清 25(OH)D 濃度では DBP から 1,25(OH)₂D を遊離する可
6 能性があり、それが高カルシウム血症 (血清カルシウム濃度 > 2.75 mmol / L
7 (11 mg / dL) として定義される) を引き起こすのかもしれない (Holick
8 (2006)、Pettifor ら (1995)、Vieth (1990)) (参照○62) 【30】

9 10 b. 毒性発現のメカニズム (IOM DRI (2011))

11 ビタミン D の過剰摂取は、ビタミン D の「中毒」又は「高ビタミン D」
12 の状態を招来する可能性がある。高ビタミン D の状態は、高カルシウム血症
13 を起こし、最終的には軟部組織の石灰化を引き起こし、その結果、腎臓及び
14 心血管の損傷を引き起こす (DeLuca (1974))。

15 毒性発現に関係するビタミンの形態は 25(OH)D とされている (Vieth
16 (1990)、Jones (2008))。実際、1,25(OH)₂D を作ることができない
17 CYP27B1 ノックアウトマウスを使用した栄養補助食品の研究結果は、十分
18 に高濃度の 25 (OH)D の血清レベルにおいて、1,25(OH)₂D がない場合でも
19 ビタミン D と関連した一般的所見の発現を引き起こしうることを示している
20 (Rowling ら (2007)、Fleet ら (2008))。

21 ラットを用いたビタミン D の毒性研究の結果、過剰摂取後に血漿中で指数
22 関数的に上昇するビタミン D の形態は、1,25(OH)₂D ではなく 25(OH)D と
23 され (Vieth (1990)、Jones (2008)、Stephenson 及び Peiris (2009)) て
24 おり、Shephard 及び DeLuca (1980) は、段階的な用量のビタミン D₃ 又は
25 1,25(OH)₂D をラットに 2 週間投与した結果、明らかな毒性が見られた 650
26 nmol/日又は 50,000 IU/kg 体重のビタミン D₃ 用量で、血中 25(OH)D レベ
27 ルが 1,607 nmol/L (644 ng/mL) と高値になる一方で、1,25(OH)₂D 値が著
28 しく低下していたことを示した。これらの結果は、有毒物質としての
29 1,25(OH)₂D でなく 25(OH)D による毒性発現を示している。実際、ほとん
30 の種で、ビタミン D 中毒は、血漿 1,25(OH)₂D レベルの低下を伴う
31 (Hughes ら (1977)、Shephard 及び DeLuca (1980)、Harrington 及び
32 Page (1983))。一方、他の蓄積代謝物によって血漿輸送タンパク質である
33 DBP から置換された血漿中の「遊離」1,25(OH)₂D が、ビタミン D 中毒を増
34 加させるという事例がある (Vieth (2007)、ジョーンズ Jones (2008))。
35 総括すると、25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であるように
36 思われる。(参照○62) 【31】

松井専門委員：

資料 30 EFSAJ P10 と 資料 31 IOM P88-89・P427 はビタミン D/25(OH)D₃ 過剰の MOA を説明しています。生理作用ではないので、どこに入れるか迷うところですが、「① カルシウムのホメオスタシスへの関与」(IOM (2011) は上記に追加) または他所で記述することが考えられます。前回の林先生のコメントに対する解答になっていると思います。

横田専門委員：

(松井専門委員のご意見について) (5) 生理作用「①カルシウムのホメオスタシスへの関与」 c. の後ではどうでしょうか。

②からは動物での報告が並んでいるので、その前に入ることになります。あまりしっくりはしないのですが、あとで全体を見て再考する、ではいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、【30】及び【31】について(5)①の後ろに追記しましたのでご確認をお願いします。

1

2 ② 生理作用(ラット)(Petkovichら(2015))(~~11.1.~~(1) ~~10~~② a. の再掲)

3 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、
4 25(OH)D₃ を単回静脈内投与(0 又は 4.5 µg)又は単回強制経口投与(0 又は
5 4.5 µg。徐放カプセル²¹)する試験が実施された。

6 4.5 µg 静脈内投与群の血清 25(OH)D 濃度は投与後 5 分以内に約 320 ng/mL
7 ~~(800 nmol/L)~~に上昇し、投与 30 分後に 110 ng/mL ~~(275 nmol/L)~~、投与 24
8 時間後に 96 ng/mL ~~(240 nmol/L)~~に低下した。血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度は投
9 与 4 時間後には 1.1 ng/mL ~~(2.6 nmol/L)~~増加したが、投与 24 時間後まで
10 は投与前の値に戻った。

11 一方で、4.5 µg 経口投与群の血清 25(OH)D 濃度は、2 時間後から検出され 4
12 時間後に 16 ng/mL ~~(40 nmol/L)~~でピークに至り、24 時間後には 10 ng/mL
13 ~~(25 nmol/L)~~に低下した。血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度は漸増し、24 時間後まで
14 に 0.6 ng/mL ~~(1.4 nmol/L)~~の増加となった。

15 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
16 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
17 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。
18 腎臓 CYP27B1 mRNA の転写は静脈内投与群で投与 8 時間後まで抑制され(24
19 時間後に回復)たが経口投与群では、血清 FGF23 濃度及び腎臓における

²¹ *in vitro* 溶解試験において、12 時間かけて 25(OH)D₃ を放出するカプセルとされている。

1 CYP27B1 発現に変動は認められなかった。

2 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
3 して）有意に低下したが、血清カルシウム及びリン濃度に有意な変動は認めら
4 れなかった。（参照 57）【追 2-a】

5
6 ③ 生理作用（マウス）（Rowling ら（2007））

7 CYP27B1 ノックアウトマウス及び野生型の C57/BL6 マウス（雄、各群 9～
8 10 匹）に、高 Ca-カルシウム餌又は基礎餌にビタミン D₃ を 1000、10000 又
9 は 20000 IU 添加したビタミン D₃ 強化餌を、それぞれ 12 週間投与する試験が
10 実施され、体重、血清 Ca、ビタミン D 代謝物（血清 1,25(OH)₂D₃、25(OH)D₃）
11 及び骨密度が測定されている。

12 その結果、~~CYP27B1~~ ノックアウトマウスのはいずれの投与群でも体重増
13 加は野生型マウスに比較して低く推移した。CYP27B1 ノックアウトマウス、
14 野生型マウスともに添加されたビタミン D₃ の濃度に伴い、血清 25(OH)D₃ が
15 上昇したが、血清 1,25(OH)₂D₃ 基礎はノックアウトマウスの高カルシウム餌投
16 与群とビタミン D₃ 強化餌投与群で大きな差はなかった。ノックアウトマウス
17 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
18 D₃ 強化餌により改善が認められた。また、著者らは CYP27B1 ノックアウ
19 トマウスにビタミン D₃ を過剰投与することによってビタミン D 依存性の
20 Calbindin D9k 遺伝子等発現が増加していることから、25(OH)D₃ がビタミン
21 D 依存性遺伝子発現を増加させる可能性を考察している。（参照 74）【追 3-g-6】

22
23 ④ 生理作用（前立腺由来細胞）（Munetsuna ら（2014））

24 ヒト前立腺由来培養細胞（PZ-HPV-7 細胞）に 25(OH)D₃ 又は 1α,25(OH)₂D₃
25 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
26 誘導、細胞増殖を調べる試験が実施されている。

27 その結果、25(OH)D₃ 又は 1α,25(OH)₂D₃ を添加した場合のいずれにおいても
28 CYP24A1 遺伝子の転写誘導、細胞増殖抑制等が認められたが、1α,25(OH)₂D₃
29 では 25(OH)D₃ よりもその作用は低かった。CYP27B1 遺伝子のノックダウン
30 では 25(OH)D₃ 依存性の作用に明らかな影響は見られなかったが、VDR 遺伝子
31 のノックダウンによって、その作用は有意に減少した。

32 試験実施者は、25(OH)D₃ 添加時の 1α,25(OH)₂D₃ の生成量はごくわずかで、
33 観察された所見のほとんどは 25(OH)D₃ 自身によるものと考察している。（参
34 照 75）【追 3-g-5】

35
36 ⑤ 生理活性（家禽・ラット）（総説（評価書））（EFSA FEEDAP パネル（2005））

37 ビタミン D₃ に対する 25(OH)D₃ の相対的生物活性値は指標及び用量によっ
38 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

1 ウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D₃ に比べ 25(OH)D₃ に強く影響され
 2 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
 3 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
 4 った (Blunt ら (1968)、Reeve ら (1982))。(参照 42) 【47】

6 (6) 医薬品との相互作用

[第 15 回 WG の記載]

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。

7 指定等要請者は、表 26 中、a 及び b の薬剤を服用している患者は、医師ら
 8 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、
 9 25(OH)D₃ 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
 10 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
 11 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
 12 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
 13 的には、血漿 25(OH)D₃ 濃度の変動を引き起こす可能性が示唆されており、薬
 14 剤との相互作用によって血漿 25(OH)D₃ 濃度に変動した場合は、カルシウムの
 15 吸収に直接関与する 1α,25(OH)₂D₃ の血漿濃度に変動が生じる可能性があり、
 16 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
 17 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
 18 程度は低いと考えるとしている。(参照 76、27) 【補足資料 (2)】 【補足資料
 19 (3)】

20 本ワーキンググループとしては、25(OH)D₃ と当該医薬品との相互作用のリ
 21 スクについては、留意する必要があると考えた。

23 表 26 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 (参考 77) 【追 3 5-①】
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) の阻害によるビタミン D 不活性化及びカルシウムの吸収低下 (参考 77、78) 【追 3 5-①、追 2 3-③】
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	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 ₃ 濃度の変動の

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)、ポリコナゾール (抗真菌 剤)、コビススタット (抗 HIV 剤)	可能性 (参考 21、22、23) 【追 1-a-④、 追 1-b、追 1-c】
---	---

1

事務局より：

第 15 回 WG におけるご意見を踏まえ、表を修正し、引用文献を記載しました。ご確認をお願いします

2

3

(7) その他

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 、1 α (OH)D $_3$ 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 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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 α (OH)D $_3$ 投与 (経口投与) 時の
 - 代謝物 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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 $_3$ の血漿蛋白結合率

伊吹専門委員：

1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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トルカプセル 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で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 ^3H -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 216 pg eq/g：母体血中濃度の 40%（4hr）

妊娠 19 日目 246 pg eq/g：母体血中濃度の 41%（4hr）

分娩後 5 日目のラット（SD 系）に ^3H -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%（31 pg 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 [1β - ^3H] 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 [1β - ^3H] 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

[第 15 回 WG の記載]

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

事務局より：

第 15 回 WG における議論を踏まえ、「その他」については、ヒトにおける知見についてご議論いただいた後、改めて記載の要否をご確認いただく予定です。

石見専門委員：

省略して良いと考えます。

3

1 (8) 体内動態のまとめ

2

[第 15 回 WG の記載]

事務局より：

25(OH)D₃ 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
お願いします。

松井専門委員：

主にビタミン D₃ 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 D₃ 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 D₃ 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 D₃ 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 D₃ はカイロミクロンレムナントとして肝臓に移
行する。

紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D₃ は DBP と結合して肝臓に運ばれる。

より極性の高い 25(OH)D₃ 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)D₃ 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 D₃ から合成された 25(OH)D₃ と摂取された 25(OH)D₃ は DBP と結合し循
環血中を腎臓に運ばれる。

1α,25(OH)D₃ への代謝、異化、排泄を簡単に記述

循環血中における 25(OH)D₃ の半減期は 15 日、1α,25(OH)₂D₃ 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)D₃ はビタミン D₃ の通常の代謝物であり、経口投与された 25(OH)D₃ は体内でビ
タミン D₃ から生成される 25(OH)D₃ と同様に代謝されると考えられる。

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 D₃ と 25(OH)D₃ 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 D₃
と 25(OH)D₃ 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

3

事務局より：

補足資料の提出を受けて、更に修正予定の現時点での案です。

小見出し (《 》、< >) は参考のため記載しています。

松井専門委員：

繰り返し、同じような内容が記述されていますので、整理が 必要でしょう。

事務局より：

重複する内容の整理を行いました。

○ 表皮に存在する 7-DHC は、日光中の有効紫外線の照射によりプレビタミン D₃ となり、これは体温による熱異性化反応によりビタミン D₃ を生成する。このビタミン D₃ の生成は一定量で飽和する。[(3) ⑤]

紫外線的作用によって皮膚で合成されたビタミン D₃ は DBP と結合して肝臓に運ばれる。

《ビタミンD》

○ 食品から摂取されたビタミン D₃ は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、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 D₃ は他の脂質とともにカイロミクロンを形成し、主に小腸からリンパを介して循環血中を運ばれ各組織に分布する。その過程で、一部のビタミン D₃ 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。

一方、脂肪組織に取り込まれなかったビタミン D₃ はカイロミクロンレムナントとして肝臓に移行し、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)D₃ となる。ビタミン D₂ 摂取量の増加に伴って 25(OH)D₂ の生成量も増加する [(1) ⑥]。

《25(OH)D》

＜吸収・分布＞

○ 摂取された 25(OH)D₃ は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する。肝臓でビタミン D₃ から合成された 25(OH)D₃ と摂取された 25(OH)D₃ は DBP と結合し血漿中を循環して腎臓に運ばれる。血液中の 25(OH)D のほとんどは、血漿中の DBP に結合している [(5) ⑤]。紫外線の照射、ビタミン D 又は 25(OH)D の摂取量の増加に伴い、血清 25(OH)D 濃度は上昇する [(1) ⑤⑥⑦⑧⑨]。

ビタミン D₃ の腸管吸収は、おそらく担体媒介性であり、正常な被験者では良好な効果を示すが、腸の脂肪吸収不良がある場合にはその吸収は著しく損なわれる場合があるが、経口 25(OH)D₃ は非常に高い効果（100%に近い）で吸収され、腸から吸収された後、門脈を経由して直接一般血流に運ばれると考えられる。また、経口 25(OH)D₃ は腸内吸収率が高く、さまざまな病気によって腸内吸収能力が低下した場合に利点があることに加え、ベースライン血清 25(OH)D に関係なく直線的な用量反応曲線を描くという利点もある。（ベースライン血清 25(OH)D が高い場合、経口ビタミン D₃ 後の血清 25(OH)D の上昇

は低くなる)。さらに、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の断続的な摂取は、断続的な経口ビタミン D_3 後のより大きな変動と比較して、かなり安定した血清 $25(\text{OH})\text{D}$ をもたらず [(1) ⑩]。

より極性の高い $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 $25(\text{OH})\text{D}_2$ は、門脈を介して肝臓に移行する。循環血中 $25(\text{OH})\text{D}$ よりも著しく高く、量に応じて循環血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度は上昇する。

ビタミン D_3 と $25(\text{OH})\text{D}_3$ の投与後の循環血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度変化は投与されたビタミン D_3 と $25(\text{OH})\text{D}_3$ の相対活性を反映している。循環血中における $25(\text{OH})\text{D}_3$ の半減期は 15 日とされており、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の徐放製剤 900 μg のヒト単回経口投与で半減期は 11.28 ± 8.96 日、バイオアベイラビリティは 25%であった [(1) ⑩b]。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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。 [(2) ③]

<代謝>

○ $25(\text{OH})\text{D}_3$ はビタミン D_3 の通常の代謝物であり、経口投与された $25(\text{OH})\text{D}_3$ は体内でビタミン D_3 から生成される $25(\text{OH})\text{D}_3$ と同様に代謝されると考えられる。

○ 肝臓におけるビタミン D から $25(\text{OH})\text{D}$ 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 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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) [(3) ⑨])。

○ $25(\text{OH})\text{D}$ は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、ここで 1 α 位又は 24 位が水酸化されて 1, $25(\text{OH})_2\text{D}$ 又は 24, $25(\text{OH})_2\text{D}$ に代謝される。この代謝は血中カルシウム濃度によって変化し、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、PTH により腎臓ミトコンドリア内にある 1 α 位水酸化酵素の発現が活性化され、この水酸化反応を受けて $25(\text{OH})\text{D}$ の 1 α 位が水酸化され $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ となる。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、腎臓の 1 α 位水酸化酵素の発現は抑制され、 $25(\text{OH})\text{D}$ の 24 位を水酸化する 24R 位水酸化酵素の発現が活性化され、 $25(\text{OH})\text{D}$ はこの水酸化反応を受けて、24 位が水酸化され 24, $25(\text{OH})_2\text{D}$ となる [(3) ⑤]。シトクロム P450 による水酸化反応には、ビタミン B_2 、ナイアシン、鉄が必要である。

<代謝及び排泄>

1 ○ 一方、25(OH)D₃ は肝臓でヒト SULT2A1 によって選択的に結合し
2 25(OH)D₃-3-O-硫酸塩となることが報告されている。25(OH)D₃ が低濃度 (50
3 nM) の場合には、25(OH)D₃-3-O-硫酸塩が最も多い代謝物であり、DBP に対
4 して高い親和性を示した。この代謝物はヒトの血漿及び胆汁からは検出された
5 が、尿からは検出されなかったことから、*in vivo* で 25(OH)D₃ の貯蔵庫として
6 循環血中に保持され、体内のさまざまな組織で 25(OH)D₃ に加水分解され、必
7 要に応じて 25(OH)D₃ を補充することでビタミン D の生物学的効果に間接的に
8 寄与している可能性がある。〔(3) ④ Wong ら (2018)〕

9
10 ○ 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))。
11 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 つで
12 あり Holick (1999)、Jones (2014))、 \rightarrow 25(OH)D は 24,25(OH)₂D と
13 25(OH)D-26,23-ラクトンなどに代謝される。((3) ⑨ 代謝 (総説 (評価書))
14 (EFSA NDA パネル (2016)))

15
16 ○ ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D の濃度が上昇するが、
17 活性代謝物である 1,25(OH)₂D の濃度は変化しないかあるいは低下する
18 (Jones (2008)、IOM (2010))。ただし、高濃度の 25(OH)D 及びその他のビ
19 タミン D 代謝物のために、DBP の容量を超えて、結合していない 25(OH)D 及
20 び 1,25(OH)₂D が遊離し、これらが標的細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激す
21 るとの仮説がある (Bouillon ら (2008))。一方、1,25(OH)₂D を合成できない
22 マウスモデルで、ビタミン D 投与後の重度の高カルシウム血症と体重減少が観
23 察されており、1,25(OH)₂D ではなく 25(OH)D が毒性を媒介する可能性が示唆
24 される (DeLuca ら (2011))。((5) ビタミン D 過剰時のメカニズム EFSA
25 Journal (2012))

26
27 ○ ビタミン D の過剰摂取後に血漿中で指数関数的に上昇するビタミン D の形
28 態は、1,25(OH)₂D ではなく 25(OH)D である (Vieth (1990)、Jones (2008)、
29 Stephenson 及び Peiris (2009))。Shephard 及び DeLuca (1980) は、複数
30 の用量のビタミン D₃ 又は 1,25(OH)₂D をラットに 2 週間投与した結果、明ら
31 かな毒性が見られたビタミン D₃ の用量で、血中 25(OH)D 値が高くなる一方で
32 1,25(OH)₂D 値が著しく低下していたことを示した。また、ほとんどの種で、
33 ビタミン D 中毒は、血漿 1,25(OH)₂D レベルの低下を伴うとされている
34 (Hughes ら (1977)、Shephard 及び DeLuca (1980)、Harrington 及び Page
35 (1983))。一方、他の蓄積代謝物によって DBP から置換された血漿中の遊離
36 1,25(OH)₂D が、ビタミン D 中毒を増加させるという事例もある (Vieth
37 (2007) Jones (2008)) が、総じて 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要
38 な要因であるように思われる。((5) ビタミン D 過剰時のメカニズム IOM

1
2

(2011)

[第 15 回 WG の記載]

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．

3

事務局より：

代謝図として、(3) 代謝の項に新たに図 4 25(OH)D₃ 代謝経路（酸化と抱合）と関連するヒト肝臓代謝酵素を追記しましたのでご確認をお願いします。

柴田専門委員：

確認いたしました。

松井専門委員：

Wong ら（2018）では説明がありません。評価書案でも図中のグルクロン酸抱合と 24,25(OH)₂ 以外の物質の説明がないのが気になります。

<代謝及び排泄>

Wong ら（2018）は、消化管に排泄された 25(OH)D₃-3-O-硫酸塩が再利用されると推察しています。したがって、硫酸抱合は排泄形態とは言い切れません。体内動態のまとめで記述する必要はないかもしれません。もし示すならば、<代謝>が良いのでは？

ここでは異化を示す必要があると思います。

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)）。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 つであり Holick, 1999; Jones, 2014）。25(OH)D は 24,25(OH)₂D と 25(OH)D-26,23-ラク トンなどに代謝される。（⑨ 代謝（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016）））

上記の資料 30 EFSAJ P10 と 資料 31 IOM P88-89・P427 を体内動態で記載するならば、まとめにも記載する必要があると思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ Wong ら（2018）については、小見出しを＜代謝及び排泄＞から＜代謝＞に修正しました。また、【30】及び【31】について、体内動態のまとめに追記しました。

1

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、以下、作成しました。

3

4 多量のビタミン D 摂取を続けると、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎
5 障害、軟組織の石灰化等が起こることが知られている。また、ビタミン D の摂取
6 量の増加に伴い、25(OH)D 濃度が上昇することが知られている。(参照 79、80)

7 【追 2 5-①、追 2 5-②】

8 本ワーキンググループとしては、25(OH)D₃ の摂取によるヒトへの有害影響の指
9 標（エンドポイント）としては、ビタミン D の過剰摂取で生じる可能性がある有
10 害影響の指標を同様の指標として捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が
11 適当と判断した。

12

13 25(OH)D₃ 及びビタミン D をヒトが摂取した場合の知見を以下、整理した。

14

15 (1) 25(OH)D₃ に係る介入試験

16 25(OH)D₃ を被験物質とする知見に係るエビデンステーブルは表 52 及び表
17 53 のとおりである。

18 なお、乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D₃ を摂取させた知見は提出されていな
19 い。(参照 45) 【補足資料 (1) -1】

20

事務局より：

1 エビデンステーブル（巻末に掲載）について、

(1) 主要評価項目（血清 25(OH)D₃ 濃度及び骨密度・構造）毎に表 52 及び表
53 に分けました。

記載順は、

- プラセボ対照試験で試験期間の短い順（同じ試験期間の場合は古いものから新しいもの）
- それ以外で試験期間の短い順、発表年順（同じ試験期間の場合は古いものから新しいもの）

の順に並べています。

(2) 第 13 回 WG でのご議論を踏まえ、

- ・「背景食・カルシウム及びビタミン D」
- ・「血清 25(OH)D₃(ng/mL)・ベースライン及び投与後」

を追加しました。

2 エビデンステーブルの記載順に、以下①～③を記載しています。

21

22 ① プラセボを対照とした比較試験

1 a. 無作為割付け比較試験 (RCT) (科学的水準²²: A) (Cashman ら (2012))
2 (再掲 1. (1) ⑧)

3 健常人 (白人、男性 25 名、女性 31 名、50 歳以上 (平均 57.2±6.3 歳))
4 を対象にして、表 27 のような投与群を設定し、プラセボ (男性 6 名、女性
5 10 名)、ビタミン D₃ (男性 5 名、女性 8 名)、25(OH)D₃ (7 µg/日: 男性 7
6 名、女性 7 名及び 20 µg/日: 男性 7 名、女性 5 名) を、紫外線の少ない冬期
7 (1 月~4 月) の間にそれぞれ 10 週間、カプセルで経口摂取させて 5 週間後
8 及び 10 週間後に血清 25(OH)D₃、血清カルシウム及び血清 PTH を測定する
9 無作為割付二重盲検試験が実施されている。なお、食習慣調査によると、被
10 験者全員の食事からのビタミン D 摂取量の中央値は 5.4 µg/日²³であり、各群
11 間における有意差はなかった。

12
13 表 27 用量設定

被検物質	投与用量
1) プラセボ	0 µg/日 (ビタミン D ₃ 及び 25(OH)D ₃ 各群の対照群)
2) ビタミン D ₃	20 µg/日
3) 25(OH)D ₃	7 及び 20 µg/日

14
15 その結果、ビタミン D₃ 投与群及び 25(OH)D₃ 投与群 (7 及び 20 µg/日) の
16 血清 25(OH)D₃ 濃度は、プラセボ投与群と比較して、いずれも有意に高く、
17 投与開始 10 週間後の 25(OH)D₃ 7 µg/日群と比較した 25(OH)D₃ 20 µg/日群
18 の値は、約 2 倍高く認められた。また、それぞれの投与群について投与開始
19 前と 10 週間後の血清 25(OH)D₃ 濃度を比較すると、ビタミン D₃ 投与群及び
20 25(OH)D₃ 投与群 (7 及び 20 µg/日) については、それぞれ投与開始前と比
21 較して有意な増加が認められたが、ビタミン D₃ 投与群では 5 週間後に有意
22 に増加していたが 10 週間後には増加に有意差は認められなかった。

23 一方、血清カルシウム濃度は、各投与群とも投与による変化は認められず、
24 高カルシウム血症は発症しなかった。血清 PTH 濃度は、プラセボ及びビタ
25 ミン D₃ 投与群では変化がなかったが、25(OH)D₃ 投与群では 5、10 週後の測
26 定で有意な低下が認められた。全群において、被験者の健康への悪影響は認
27 められなかったとされている。

28 Cashman らは、摂取する 25(OH)D₃ とビタミン D₃ の量を µg 単位で表した
29 場合、血清 25(OH)D₃ 濃度の増加量により 25(OH)D₃ とビタミン D₃ の効力を

²² 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針 (平成 29 年 7 月食品安全委員会) において、ヒトにお
ける影響に関する知見について、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下の A~C に分類されている。

A 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの
研究

B 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研
究

C A 又は B に該当しない研究

²³ 各群のビタミン D₃ 背景値は表 52 エビデンステーブルに記載

比較した場合、1日に補充される25(OH)D₃量は、ビタミンD₃量の4.2（対7 μg/日）及び5倍（対20 μg/日）に相当するとしている。（参照53）【54】

本ワーキンググループとしては、本試験において、ヒトにおける影響の分類²⁴で3以上の変化はないと考えられることから、本試験における25(OH)D₃のNOAELは、最高用量である20 μg/日と判断した。

なお、

- ・除外基準に該当しない50歳以上の白人を対象としており、被験者が限定的である。
 - ・冬季に高緯度の地域であり、日光からのビタミンDの合成量が少ない条件で実施された試験である。
 - ・試験期間が短く、終了時までには血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明である。
 - ・安全性評価のためには被験者数が少なく、尿中カルシウム排泄量又は腎機能が測定されていない等、評価項目が乏しい。
- ことに留意する必要があると考えた。

b. 無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準²²：A）（社内資料（伊藤ら（2016））（再掲1.（3）③）

健常人（日本人、女性、50～69歳、閉経後、1群21～24名：血清25(OH)D濃度75 nmol/L（30 ng/mL）以下）を対象として、表28のような投与群を設定し、プラセボ、ビタミンD₃10 μg/日又は25(OH)D₃10 μg/日を毎朝食後に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、血中の25(OH)D、1,25(OH)₂D、カルシウム並びにPTH濃度及びHbA1c%並びにBMIが測定されている。

表 28 用量設定

被検物質	投与用量
1) プラセボ	0 μg/日（ビタミンD ₃ 及び25(OH)D ₃ 各群の対照群）
2) ビタミンD ₃	10 μg/日
3) 25(OH)D ₃	10 μg/日

その結果、プラセボ群と比較してビタミンD₃投与群及び25(OH)D₃投与

²⁴ 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（平成29年7月食品安全委員会）において、ヒトにおける影響は、次のとおり分類されている。

- 1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化
- 2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化
- 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
- 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
- 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

1 群では、血中 25(OH)D 濃度、1,25(OH)₂D 濃度及びカルシウム濃度の増加傾
2 向が認められた（有意差検定は実施されていない）。また、それぞれの投与
3 群について投与開始前と比較して 25(OH)D 濃度は、ビタミン D₃ 投与群、
4 25(OH)D₃ 投与群で有意に増加した。一方、プラセボ群では有意な低下を示
5 した。1,25(OH)₂D 濃度は、ビタミン D₃ 投与群、25(OH)D₃ 投与群と同様に
6 有意に増加したが、プラセボ群では変化はなかった。

7 血中カルシウム濃度は 3 群とも最終検査時で有意に増加したが、ビタミン
8 D₃ 投与群、25(OH)D₃ 投与群においては、カルシウム濃度が基準値（10.2
9 mg/dL）²⁵を超える被験者は認められなかった。血中 PTH 濃度については 3
10 群とも有意な変動は認められなかった。HbA1c はビタミン D₃ 投与群のみ有
11 意に上昇したが、基準値内（4.6～6.2%）²⁵での変動であった。BMI に有意
12 な変化はなく、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。（非公表）

13 【43】

14 本ワーキンググループとしては、本試験には、ヒトにおける影響の分類²⁴
15 で 3 以上の変化はないと考えられるものの、一用量の試験であることから、
16 当該試験から NOAEL を得ることはできないと判断した。

17 なお、

18 ・選択基準（閉経後の女性、血中 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下等）を満たし
19 た者を対象としており、被験者が限定的である。

20 ・ビタミン D₃ 群及び 25(OH)D₃ 群で 1,25(OH)₂D 濃度の上昇が認められる。
21 ことに留意すべきと考えた。

事務局より：

社内資料（伊藤ら（2016））【43】については、NOAEL を得ることができない
知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下について
は、評価書への記載を略しました。

- ・安全性評価のためには被験者数が少ない。
- ・試験期間が短い。終了時までには血清 25(OH)D 濃度が定常状態に至ったか不明。
- ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。尿中カルシウム排泄量又は腎機能が測定されていない。
- ・群間差について統計学的検定が実施されていない。
- ・被験者の募集方法に係る記載がない。
- ・社内資料であり、ピアレビューを受けていない。

22 c. 無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準²²：B）（社内資料（清水及び伊 23 藤（2017）））（再掲 1.（3）④）

24 健康人（日本人、男女 215 名、45～74 歳、1 群 105～110 名：血清
25 25(OH)D 濃度 75 nmol/L（30 ng/mL）以下）を対象として、表 29 のよう
26 な投与群を設定して、プラセボ又は 25(OH)D₃ 製剤を 10 µg/日毎朝食後に 1
27

²⁵ 血液検査を委託した検査機関における基準値

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
2 施され、血中の 25(OH)D、1 α ,25(OH)₂D 濃度及び PTH 並びに血清及び尿中
3 カルシウム濃度が測定されている。

4
5 表 29 用量設定

被検物質	投与用量
1) プラセボ	0 μ g/日 (対照群)
2) 25(OH)D ₃	10 μ g/日

6
7 その結果、血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D₃ 群とともに
8 試験開始前と比較して有意に増加した。また、最終検査時には、25(OH)D₃
9 投与群の血清濃度は、プラセボ群と比較し有意に高値 (約 2 倍) であった。
10 最終検査時の 1 α ,25(OH)₂D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D₃ 群で試験開始
11 前と比較して有意に増加した。また、プラセボ群と比較して 25(OH)D₃ 投与
12 群で、有意な増加が認められた。一方、最終検査時の PTH 濃度は、プラセ
13 ボ群で増加し、25(OH)D₃ 群で低下を示したが有意な変動ではなかった。た
14 だし、両群の間で有意な差が認められた。血中カルシウム濃度及び尿中カル
15 シウム濃度においては、両群で有意な差は認められず、基準値内²⁶の変動で
16 あった。また、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。(非公表)

17 【44】

18 本ワーキンググループとしては、本試験には、ヒトにおける影響の分類²⁴
19 で 3 以上の変化はないと考えられるものの、一用量の試験であることから、
20 当該試験から NOAEL を得ることはできないと判断した。

21 なお、

22 ・ 選択基準 (血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下等) を満たした者を対象とし
23 ており、被験者が限定的である。

24 ・ 16 週間後の血清 1 α ,25(OH)₂D₃ 濃度は、25(OH)D 群ではプラセボ群よりも
25 有意に増加した。

26 ことに留意すべきと考えた。

27 事務局より：

社内資料 (清水及び伊藤 (2017)) 【44】 については、NOAEL を得ることがで
きない知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下につ
いては、評価書への記載を略しました。

- ・ 女性の被験者について、閉経後の女性の占める割合が不明。
- ・ 試験期間が短い。終了時までには血清 25(OH)D 濃度が定常状態に至ったか不明。
- ・ 安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。測定結

²⁶ 血液検査を委託した検査機関における血清カルシウム濃度の基準値 (8.4~10.2 mg/dL)

果が一部しか記述されていない（血圧の測定結果の記述がない）。

- ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。
- ・被験者の募集方法に係る記載がない。
- ・社内資料であり、ピアレビューを受けていない。

② ビタミン D₃ を対照とした比較試験

a. 無作為割付け比較試験 (RCT) (科学的水準²²: A) (Shieh ら (2017)) (再掲 1. (3) ①)

健康人及び患者（性別不明、18歳以上、白人5名、非白人30名、合計35名：血清25(OH)D濃度が20 ng/mL未満）を対象として、表30のような投与群を設定し、ビタミンD₃を60 µg/日又は25(OH)D₃を20 µg/日の用量で、それぞれ16週間、カプセルで経口摂取させる無作為化比較試験が実施され、血清総25(OH)D、遊離型25(OH)D、1,25(OH)₂D及びPTH濃度並びに血清及び尿中カルシウム濃度が測定されている。

表 30 用量設定

被検物質	投与用量
1) ビタミン D ₃	60 µg/日 (2,400 IU/日) (比較群)
2) 25(OH)D ₃	20 µg/日

その結果、ビタミン D₃ 投与群と比較して 25(OH)D₃ 投与群では、血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度が有意に高く、それぞれ約 1.5 倍量高く認められた。また投与前と比較して、両投与群とも血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度は、投与 4 週間後からそれぞれ有意に増加が認められ、血清総 25(OH)D 濃度と遊離型 25(OH)D 濃度との間に高い相関性も認められた。なお、25(OH)D₃ 投与群の血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度の増加はビタミン D₃ 投与群より迅速であり、前者で 30 ng/mL、後方で 8 pg/mL を超えていた。一方、血清 1,25(OH)₂D 濃度については、両群の有意差は認められず、投与前と比較して両群とも増加傾向が認められた。さらに、血清 PTH 濃度に影響を及ぼす可能性のある要因（年齢、BMI、家系、民族性、血清カルシウム濃度、補充療法）による補正後、血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度と血清 PTH 濃度の減少率の間に、有意な関係性が認められた。一方、いずれの投与群においても血清カルシウム及び尿中カルシウム量は、投与 16 週後まで有意な変化は認められず、高カルシウム血症、高カルシウム尿症又は腎石症の報告はなかった。（参照 69）

【51】

本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で3以上の変化はないと考えられるものの、一用量の試験であることから、当該試験から NOAEL を得ることはできないと判断した。

1 なお、
 2 ・選択基準（血清25(OH)D濃度が20 ng/mL未満等）を満たし、除外基準に
 3 該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。
 4 ことに留意すべきと考えた。

事務局より：

Shiehら（2017）【51】については、NOAELを得ることができない知見である
 こと等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下については、評価書へ
 の記載を略しました。

- ・安全性評価のためには被験者数が少ない。多様な人種で構成されているもの
 の、それぞれの人数も少数。
- ・試験期間が短い。終了時までには血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
- ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない
- ・血清25(OH)D濃度が16週で上昇傾向にあるように見え、試験終了時までには定
 常状態に至ったか不明。

6
 7 b. 無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準²²：A）（Bischoff-Ferrari ら
 8 （2012）、Jetter ら（2014））（再掲1.（1）⑤）

9 健常人（白人女性、50～70 歳、閉経後、20 名（各群 5 名））を対象とし
 10 て、表 31 のような投与群を設定し、25(OH)D₃ 又はビタミン D₃ 20 μg を 1
 11 回/日、15 週間（試験 I）、25(OH)D₃ 又はビタミン D₃ 140 μg を 1 回/週、15
 12 週間（試験 II）それぞれカプセルで経口摂取させて、25(OH)D₃ の血中動態
 13 を比較する試験が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、
 14 血清 1,25(OH)₂D 濃度、血清及び尿中カルシウム濃度、PTH、血糖並びに免
 15 疫マーカーについても測定されている。

17 表 31 用量設定

18 試験 I 及び II

被検物質	投与用量	
	試験 I	試験 II
1) ビタミン D ₃	20 μg/日（800 IU/日） （比較群）	140 μg/週（5,600 IU/週） （比較群）
2) 25(OH)D ₃	20 μg/日	140 μg/週

19
 20 なお、ビタミン D₃ 投与群及び 25(OH)D₃ 投与群ともに毎日投与及び週ご
 21 と投与のデータの間には有意差が認められなかったことから、それぞれビタミ
 22 ン D₃ 投与群（20 μg/日）及び 25(OH)D₃ 投与群（20 μg/日）として分析デー
 23 タをまとめて解析している。

24 その結果、血清 25(OH)D 濃度について、両投与群ともそれぞれ投与開始

1 前と比較して有意な増加（約 2.2 倍及び約 5.7 倍）が認められ、ビタミン D₃
2 投与群と比較して 25(OH)D₃ 投与群では、より早く増加して投与開始時より
3 有意に増加し、約 2.2 倍量高く認められた。また血清 1,25(OH)₂D 濃度につ
4 いて、25(OH)D₃ 投与群では投与開始時と比較して有意に増加し、投与終了
5 時には約 1.6 倍量高く認められた。血清中のカルシウム濃度は両群間の差は
6 なく、投与終了後も 2.6 nmol/L 以上となる被験者はなかった。血清カルシ
7 ウム濃度と尿中カルシウム/クレアチニン比においても両群間の差は認めら
8 れず、25(OH)D₃ 投与群で血漿 PTH 濃度の減少傾向が認められた。試験期間
9 中に高カルシウム血症を発症した被験者はなかった。（参照 50、51）【50、
10 55】

11 本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で
12 3 以上の変化はないと考えられるものの、対象が限られた一用量の試験であ
13 ることから、当該試験から NOAEL を得ることはできないと判断した。

14 なお、

- 15 ・ 選択基準（血清25(OH)D値が8~24 ng/mL、BMIが18~29 kg/m²等）を満
16 たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。
- 17 ・ 25(OH)D₃投与群で収縮期血圧の僅かな低下（約5 mmHg）が認められて
18 いる。

19 ことに留意すべきと考えた。

事務局より：

Bischoff-Ferrari ら（2012）【55】、Jetter ら（2014）【50】については、
NOAEL を得ることができない知見であること等から、挙げていただいていた留
意事項のうち、以下については、評価書への記載を略しました。

- ・ 安全性評価のためには被験者数が少なく、腎機能が測定されていない等安全性
評価のためには評価項目が乏しい。
- ・ 140 µg/週摂取の結果が示されていない。週 1 回140 µg摂取直後、翌日等の短
期的な変化が不明である。
- ・ 血清25(OH)D濃度は、4 か月でほぼ定常値になっている。

20
21 c. 無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準²²：A）（Vaes ら（2018））（再掲
22 1.（1）⑩）

23 健常人（男女、65 歳以上、59 名（1 群 14~16 名）血清 25(OH)D 濃度が
24 25~50 nmol/L（10~20 ng/mL）を対象として、表 32 のような投与群を
25 設定して、ビタミン D₃を 20 µg/日又は 25(OH)D₃を 5、10 及び 15 µg/日の
26 用量で、それぞれ 24 週間、カプセルで経口摂取させる無作為化二重盲検並
27 行群間比較試験が実施され、血清 25(OH)D₃ 及び代謝物 1,25(OH)₂D₃、
28 24,25(OH)₂D₃、血清、尿中カルシウム及び PTH 濃度が測定されている。

1 表 32 用量設定

被検物質	投与用量
1) ビタミン D ₃	20 µg/日
2) 25(OH)D ₃	5、10、15 µg/日

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

その結果、血清 25(OH)D₃ 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)D₃ の 5 µg 投与群を除いて 25(OH)D₃ 濃度は更に増加し、試験終了時には、25(OH)D₃ の 10 及び 15 µg 投与群の血清 25(OH)D₃ 濃度はビタミン D₃ 20 µg 投与群よりも高値であった。1,25(OH)₂D₃ 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。試験終了時の血清 PTH 濃度は、15 µg 投与群で同時期の 5 µg 投与群よりも有意に低かった。試験終了時の血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度は、群間で有意な差は認められず、高カルシウム血症の発症はなかった。また、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。(参照 55) 【追2 1-③】

本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で 3 以上の変化はないと考えられることから、本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は、最高用量である 15 µg/日と判断した。

なお、

- ・選択基準（血清 25(OH)D₃ 濃度 25～50 nmol/L (10～20 ng/mL) 等）を満たした者を対象としており、被験者が限定的である。

- ・25(OH)D₃ の投与量に関わらず、血清 25(OH)D₃ 濃度は投与開始 12 週ないし 16 週で平衡状態に達していること。

ことに留意すべきと考えた。

横田専門委員：

(Bischoff-Ferrari ら (2012) 【55】、Jetter ら (2014) 【50】に関連して、) 血中 25(OH)D₃ 濃度は、およそ 100 日以降でほぼ定常状態に達すると考えられます。

同時に、Vaes ら (2018) 【追2 1-③】の結果では、血中 24,25(OH)₂D₃ 濃度もほぼ定常状態に達していることから、25(OH)D₃ の動態としては平衡に達していると思われま。

問題なのは、25(OH)D₃ の用量依存的に定常状態の血中 25(OH)D₃ 濃度が増加している、つまり飽和していないことと思います。

1α,25(OH)₂D₃ 血中濃度では、用量依存的な濃度上昇は見られず、過剰な 25(OH)D₃ が生体内で何をするのかが、安全性を考える上で重要と考えます。

ビタミン D の毒性があらわれるのは、血中 25(OH)D₃ 濃度 500 nmol/L (200 ng/mL) 以上のようなのですが、75–120 nmol/L (38–48 ng/mL) でもリスクがあ

ると言われている (Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals, NIH ODS 【s35】) ので、25(OH)D₃ の添加物としての安全性を担保するのはかなり厳しいように思いました。

d. 無作為割付け比較試験 (RCT) (科学的水準²²: A) (Navarro-Valverde ら (2016)) (再掲 1. (1) ⑨)

ビタミン D 欠乏状態の骨粗鬆症患者 (女性、平均 67±6 歳、閉経後、40 名、(、ビタミン D 欠乏: 37.5±5 nmol/L (血清 25(OH)D 濃度 38.7±4.2 nmol/L (15.5±1.7 ng/mL))) を 10 名ずつ 4 群に割り振り、表 33 のような投与群を設定して、それぞれビタミン D₃ (20 µg/日) 又は 25(OH)D₃ (20 µg/日、266 µg/週又は 266 µg/2 週) を 12 か月間経口投与する無作為割付け並行群間比較試験が実施され、6 か月目及び 12 か月目に血清 25(OH)D 濃度、血清及び尿中カルシウム、PTH 濃度、そのほか骨代謝関連のパラメータ (血清リン、アルカリフォスファターゼ、I 型コラーゲン架橋 C-ペプチド等) が測定されている。

表 33 用量設定

群	被験物質	用量設定
①	ビタミン D ₃	20 µg/日
②	25(OH)D ₃	20 µg/日
③		266 µg/週
④		266 µg/2 週

その結果、ビタミン D₃ 投与群 (①群) と比較して 25(OH)D₃ 投与群 (②~④群) とともに、血清 25(OH)D₃ 濃度が有意に高く認められた。試験開始前からの増加量は、ビタミン D₃ 投与群 (①群) と比較して 25(OH)D₃ 投与群 (②~④群) の投与 6 か月後で 3.13、4.44 及び 3.16 倍、12 か月後で 3.30、4.27 及び 3.74 倍と高く、群間で有意差が認められた。また、投与 6 か月後から 12 か月後までの増加量は、ビタミン D₃ 投与群 (①群) と比較して 25(OH)D₃ 投与群 (②~④群) で、4.35、3.14 及び 7.42 倍と高く、群間で有意差が認められたものの、各群における試験開始前から投与 6 か月後までの増加量のそれぞれ 15.6、21.8、11.1 及び 36.8%であった。血清カルシウム及びリン濃度への被験物質投与による影響は認められなかった。全群で PTH は投与前 (ベースライン) より低値を示し、25(OH)D₃ 投与群でビタミン D₃ 投与群に比べてより低い傾向を示したが、今回測定した骨吸収・骨形成等、骨代謝に関連する指標については、いずれも全て基準範囲内の値での変化であった。(参照 54) 【53】

本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で 3 以上の変化はないと考えられることから、本試験における 25(OH)D₃ の

1 NOAEL は、最高用量である 266 µg/週（一日当たりに換算して 38 µg）と判
2 断した。

3 なお、

- 4 ・選択基準（ビタミンDが欠乏している閉経後の骨粗鬆症女性等）を満たし、
 - 5 除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。
 - 6 ・安全性評価のためには被験者数が少ない。
 - 7 ・血清25(OH)D濃度について、12か月でなおも上昇傾向にあるように見え、
 - 8 終了時まで定常状態に至ったか不明。
 - 9 ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。
- 10 ことに留意すべきと考えた。

11
12 e. 無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準²²：A）（社内資料（2016））（再
13 掲 1.（1）⑥）

14 健康人（男女、50歳以上、女性は閉経後、93名（1群22～24名））を対
15 象として、表34のような投与群を設定して、ビタミンD₃を20 µg/日又は
16 25(OH)D₃を10、15及び20 µg/日の用量で、それぞれ26週間、カプセルで
17 経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清
18 25(OH)D及び代謝物1,25(OH)₂D₃、血清、尿中カルシウム及びクレアチニ
19 ン、血清PTH濃度が測定されている。

20
21 表 34 用量設定

被検物質	投与用量
1) ビタミン D ₃	20 µg/日
2) 25(OH)D ₃	10、15、20 µg/日

22
23 その結果、投与前（ベースライン）から投与終了までの血清 25(OH)D₃ 濃
24 度増加程度は 25(OH)D₃ 投与群で有意に高く（10 µg 群：50.15 nmol/L
25 （20.1 ng/mL）、15 µg 群：72.5 nmol/L（29.0 ng/mL）、20 µg 群：97.4
26 nmol/L（39.0 ng/mL））、ビタミン D₃ 投与群（平均：38.7 nmol/L（15.5
27 ng/mL））と比較して最高用量の 20 µg 群で 2 倍以上の増加となった。全て
28 の用量群で、投与約 80～100 日以内に血清中濃度は定常状態に達したが、
29 25(OH)D₃ の 10、15 及び 20 µg/投与群は、ビタミン D₃ 投与群と比較して有
30 意に高い値で定常状態となった。全ての 25(OH)D₃ 用量群で、1 µg 投与量当
31 たり約 5 nmol/L（2 ng/mL）の血清中 25(OH)D 値の増加が認められた。対
32 してビタミン D₃ 群では 1 µg 投与量当たりの血清中 25(OH)D の増加は、わ
33 ずか約 2 nmol/L（0.8 ng/mL）であり、25(OH)D₃ 投与群の 2.5 分の 1 であ
34 った。

35 1,25(OH)₂D₃ 濃度は、全ての投与群で増加したが、いずれの群でも基準値
36 （39～193 pmol/L（16.2～80.4 pg/mL））の範囲内であった。血清 PTH は

1 ビタミン D 投与群で 25(OH)D₃ 投与群に比較して有意にわずかに増加したが、
2 いずれの群でも正常範囲（1.6～6.9 pMol/L）内の値であった。投与終了時
3 の血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度は、群間で有意な差は認めら
4 れず、高カルシウム血症の発症はなかった。また、各被験物質摂取による有
5 害事象の報告はなかった。（非公表）【追 3-d】

6 本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で
7 3 以上の変化はないと考えられることから、本試験における 25(OH)D₃ の
8 NOAEL は、最高用量である 20 µg/日と判断した。

9 なお、

- 10 ・選択基準（白人、BMI：20～32 kg/m²）を満たし、除外基準に該当しない
11 者を対象としており、被験者が限定的である。
 - 12 ・ベースラインの血清 25(OH)D が低い者が対象となっていた。
 - 13 ・安全性評価のためには被験者数が少ない。
 - 14 ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。
- 15 ことに留意すべきと考えた。

16
17 f. 非盲検比較試験（non-RCT）（科学的水準²²：B/C）（Barger-Lux ら（1998））
18 （再掲 1.（1）⑦）

19 健康人（男性、平均 28±4 歳、116 名（1 群 10～14 名））を対象に、表
20 35 のような投与群を設定し、ビタミン D₃ を 8 週間、25(OH)D₃ を 4 週間、
21 又は 1α,25(OH)₂D₃ を 2 週間、カプセルで経口摂取させる非盲検（オープン
22 ラベル）比較試験が実施され、血清ビタミン D₃、25(OH)D、1,25(OH)₂D 濃
23 度に加え、血清カルシウム、リン、PTH 濃度が測定されている。

24
25 表 35 用量設定

被検物質	投与用量
1) ビタミン D ₃	25、250 及び 1,250 µg/日 (1,000、10,000 及び 50,000 IU/日)
2) 25(OH)D ₃	10、20 及び 50 µg/日
3) 1α,25(OH) ₂ D ₃	0.5、1 及び 2 µg/日

26
27 その結果、各被験物質投与後の血清中濃度は、ビタミン D₃ 投与群では血
28 清ビタミン D₃ 及び 25(OH)D 濃度が、25(OH)D₃ 投与群では血清 25(OH)D 濃
29 度が、1,25(OH)₂D₃ 投与群では血清 1,25(OH)₂D 濃度が、それぞれ有意に増
30 加して明らかな用量相関性を示した。

31 著者らは、摂取されたビタミン D₃ は、肝臓中で 25-ヒドロキシラーゼによ
32 り 25(OH)D₃ へ水酸化されて、肝臓でのヒドロキシ化が飽和を伴う代謝の可
33 能性があることから、25(OH)D₃ の増加は、血清中のビタミン D₃ レベルが影
34 響していると推察している。そのほか、各投与期間終了後の PTH 濃度は、

1 ビタミン D₃ 250 及び 1,250 µg/日投与群、25(OH)D₃ 50 µg/日投与群、
 2 1,25(OH)₂D₃ 1.0 及び 2.0 µg/日投与群で、投与前（ベースライン時）と比較
 3 して有意な低下が認められた。また、血清カルシウム濃度への影響について
 4 は、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与群では、血清カルシウム濃度への影響
 5 はなかった（1,25(OH)₂D₃ 0.5 µg/日及び 1.0 µg/日投与群では有意に増加し
 6 た）。(参照 52) 【52】

7 本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で
 8 3以上の変化はないと考えられることから、本試験における 25(OH)D₃ の
 9 NOAEL は、最高用量である 50 µg/日と判断した。

10 なお、

11 ・選択基準を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が
 12 限定的である（若年層等）。

13 ・カルシウムが多い食品の摂取を制限している。

14 ・摂取期間と被験者の都合を考慮し被験物質の割付が決定されている（非盲
 15 検。供与物質の用量の割り付けは無作為化されている。）。

16 ・安全性評価のためには被験者数が少ない。

17 ・試験期間が短い（25(OH)D₃ 摂取群では4週間）。終了時までには血清
 18 25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。

19 ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。尿中カルシウム排泄量又は腎機
 20 能が測定されていない。有害事象の有無について記載がない。

21 ・群間差について統計学的検定が実施されていない。

22 ことに留意すべきと考えた。
 23

事務局より：

研究の質については、第 12 回及び第 13 回 WG において、B 又は C との種々
 のご意見をいただいています。これらご意見を踏まえ、B と判断することによ
 りしいかご確認をお願いします。

	第 12 回 WG 時のご意見	
石見専門委員	B	1998 年で古い文献だが、著者は変な論文を出すひとたちではない。 エビデンス的に一応データをとっている
上西専門委員	B	例えばコホート研究とか症例対照研究が B ということであれば、十分 B。3 群の間で比較していないが、一つ一つの試験をみれば B でよい
柴田専門委員	B（又は C）	いろいろなお考えを聞くと、C かな、B かなと心が揺れている
祖父江専門委員	B	前向きで観察が行われている
瀧本専門委員		厳密な RCT ではなく、A ではない
松井専門委員	C	かなり問題のある設定である
横田専門委員	消極的に B	全く考慮していない試験でもない

林専門参考人	C	⋮
脇専門参考人	C	群間比較でなく、case control でもない

[第13回WGの記載]

祖父江専門委員：
B 用量が設定され、前向きに観察されている

柴田専門委員：
興味のあるデータです。B にしておきます。

林専門参考人：
研究の質が問題だというより、安全性を評価するという点からはそぐわない研究だと思います。

- 1
- 2 ③ 並行群間比較臨床試験（プラセボを対照としたその他の比較試験）
- 3 a. 無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準²²：A）（Peacock ら（2000）、特
- 4 定集団）（骨への影響に関する疫学研究）（再掲1.（3）②）
- 5 健康人（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
- 6 歳）、高齢により骨密度が減少している人々、1群132-135名）を対象にし
- 7 て、表36のような群を設定し、プラセボ又は25(OH)D₃を1日3回毎食時
- 8 に、4年間経口摂取させ、大腿骨上部端の骨量及び骨構造への影響を調べる
- 9 二重盲検無作為割付け比較試験が実施され、血清25(OH)D₃濃度、血清
- 10 1,25(OH)₂D濃度、血清及び尿中カルシウム、血清PTH等に加え、骨組織に
- 11 対する有効性指標が測定されている。
- 12

13 表 36 用量設定

被験物質	用量設定	被験者数 ^{注1}
プラセボ	0 µg/日 (0 µg×3回/日)	135名（男性37名、女性98名） (4年間の脱落者数61名)
25(OH)D ₃	15 µg/日 (5 µg×3回/日)	132名（男性37名、女性95名） (4年間の脱落者数69名)

14 注1) 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

15

16 その結果、25(OH)D₃投与群の血清25(OH)D₃濃度は、投与開始前の60.5

17 nmol/L (24.2 ng/mL) から1年後には118.8 nmol/L (47.6 ng/mL) に増加

18 し、その後の試験期間中も近似した値で推移した。それらのうち97.5

19 nmol/L (39.1 ng/mL) 未満の被験者は10名であり、250 nmol/L (100.2

20 ng/mL) を超えた被験者はいなかった。血清1,25(OH)₂D₃濃度については、

21 プラセボ群と比較して有意な変動は認められなかった。一方、血清PTH濃

1 度は 25(OH)D₃ 投与群において有意な減少が認められた。また、25(OH)D₃
2 投与による高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の報告はなく、被験物質
3 投与による重大な有害事象は発生しなかった。(参照 70) 【56】

4 本ワーキンググループとしては、本試験は、ヒトにおける影響の分類²⁴で
5 3 以上の変化はないと考えられるものの、対象が限られた一用量の試験であ
6 ることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

7 なお、

8 ・選択基準を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が
9 限定的である（高齢者等）。結果的に全員白人であった。

10 ・安全性評価のためには被験者数が少ない。

11 ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。

12 ・試験期間を通しての血清25(OH)D濃度の変化について詳細が不明。

13 ・脱落者が多い。

14 ・25(OH)D₃群で尿中カルシウム/Cr比がプラセボ群よりも増加している。

15 （有意差なし）

16 ことに留意すべきと考えた。

17 (2) 25(OH)D₃に係る症例報告等

18 事務局より：

第 13 回 WG において、医薬品副作用の症例報告について評価書に記載するこ
ととされたことを踏まえ、以下 a. ～ c. を記載しました。

19 a. 症例報告（医薬品の副作用報告の総説）（医薬品安全監視情報（2011））

20 スペインの医薬品安全性監視システム（SEFV-H）は、2011 年 10 月まで
21 に Hidroferol®（25(OH)D₃ 製剤）使用後の有害事象として 27 報の有害事象
22 の報告を受け、有害事象は合計 159 件であった。主な有害事象の種類は代謝
23 及び栄養性疾患（14 件）、神経系疾患（11 件）、一般的障害（9 件）及び胃
24 腸系疾患（8 件）であった。27 例中 10 例（37%）で 1 件以上の代謝及び栄
25 養性疾患の有害事象（高カルシウム血症（7 例）、高カルシウム血症及びビ
26 タミン D 過剰症（2 例）並びにビタミン D 過剰症（2 例））が認められ、そ
27 れらのうち 4 例（高カルシウム血症（3 例）及びビタミン D 過剰症（1 例））
28 は、誤投薬による偶発的な過剰摂取によるものであった。これらの症例のう
29 ち 3 例は慢性腎不全の既往があり、3 例は重篤で入院を必要とし、25(OH)D₃
30 製剤の投薬中止後に回復した。(参照81) 【53】の参照文献 19 の参照 6】

31 b. 症例報告（医薬品の副作用報告の総説）（Doladé ら（2013））

32 SEFV-H は、1983 年から 2012 年の間に Hidroferol®（25(OH)D₃ 製剤）の
33 使用に伴う高カルシウム血症又はビタミン D 過剰症に関する 11 例の報告を
34 受け、そのうちの 10 例は過去 2 年間の報告であった。
35
36

1 11例（男性5例、女性6例）の年齢の中央値は78歳（45歳～91歳）で
2 あった。11例中8例で高カルシウム血症、2例で高カルシウム血症及びビタ
3 ミンD過剰症、1例でビタミンD過剰症が認められ、この11例中4例は誤
4 投薬による偶発的な過量投与によるものであった。なお、慢性腎不全の既往
5 が5例、カルシウム又はビタミンDを含む他の製剤の併用が6例に認めら
6 れ、25(OH)D₃製剤の投与開始後2週間から2年間の間に副作用が発現した。
7 5例に急性腎不全が認められた。9例は重篤であり、うち7例は入院を要し、
8 1例は緊急治療を要し、1例は製剤とは因果関係のない原因（白血病）によ
9 り死亡した。8例の患者は治療中止後に回復した。9例では、高カルシウム
10 血症及びビタミンD過剰症以外の原因が除外された。（参照82）【53】の参
11 照文献19】

13 c. 症例報告（医薬品の副作用報告）（Martínezら（2015））

14 動脈性高血圧、難聴、高脂血症、左脚ブロック、間欠性跛行の既往のある
15 81歳の女性が、骨粗鬆症性脊椎骨折の後に1,000 mg/日のカルシウム及び
16 0.266 mg/日の25(OH)D₃相当のカルシウム補給剤を5か月間摂取し、ビタ
17 ミンD中毒に続発する代謝性脳症、脱水症及び高カルシウム血症と診断され
18 た例が報告されている。血清の尿素濃度は68 mg/dL（基準値10～50
19 mg/dL）、クレアチニン濃度は2.1 mg/dL（基準値0.7～1.2 mg/dL）、カルシ
20 ウム濃度は14.5 mg/dL（基準値8.5～10.5 mg/dL）、リン酸塩濃度は2.3
21 mg/dL（基準値2.3～4.7 mg/dL）、25(OH)D濃度は100 ng/dL以上（基準値
22 8～42 ng/dL）²⁷、1,25(OH)₂D濃度は14.9 pg/mL（正常値18～71 pg/mL）、
23 PTH濃度は22.7 pg/mL（基準値11～54 pg/mL）であり、その他の生化学
24 検査値は正常であった。女性は、非経口的な水分補給及び利尿剤投与により
25 回復した。（参照83）【53】の参照文献18】

27 (3) 25(OH)D₃に係るヒトにおける知見のまとめ

事務局より：

25(OH)D₃に係るヒトにおける知見のまとめの文案は、追って作成いたしま
す。

30 (4) ビタミンDに係るヒトにおける知見

事務局より：

第12回WGにおいて提出を求めるとされた下記について提出された補足
資料（令和2年6月30日付け）等を基に作成しています。

依頼事項 ビタミンDをヒトに投与した試験について、収集・整理し、エビデ

²⁷ 単位は、ng/mLと考えられるが、原著では、ng/dLと記載されている。

ンステーブルの形でまとめること。なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブルとは別に取りまとめること。また、比較的高用量のビタミン D を長期間摂取させた研究、研究の規模が大きな研究、血清 25(OH)D 濃度が測定されている研究については、原著文献を提出すること。

① メタアナリシス及び介入研究

指定等要請者から、ビタミン D の高用量、長期間投与による有害事象のリスクについてレビューしたメタアナリシスが 2 報、また、健常者を対象にビタミン D を 100 µg/日以上又は長期間にわたり投与した報告が表 37 のとおり、それぞれ提出されている。

a. メタアナリシス (Malihira (2019))

著者らは、ビタミン D₂ 又は D₃ 2800 IU/日 (70 µg/日相当量) 以上を 1 年間以上投与した無作為化対照試験を収集し、総有害事象、腎臓結石、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の累積相対リスクを調査するために、システマティックレビューを実施した。同グループは 2016 年に同様の調査発表をしており、前回の調査 (2015 年 10 月) 以降 2018 年 3 月までの研究論文を対象とした。選択基準は、ビタミン D₂ 又は D₃ 2800 IU/日 (70 µg/日相当量) 以上を 1 年間以上成人に投与し、総有害事象又はカルシウム関連の有害事象が一つでも認められた論文とされた。除外基準は、被験者に妊婦が含まれる場合、ビタミン D 以外の代謝物等を投与した場合、対照群に 600 IU/日 (15 µg/日相当量) 以上のビタミン D 又はビタミン D をボーラス投与した場合及び 1 群 10 人以下の場合とした。

文献検索及び上述の条件で精査を行った結果、15 報 (被験者 3,150 名) が上述の条件を満たすと判断された。8 報は新たに認められた試験であり、7 報は同グループの以前のレビューに既に含まれていたものであった。有害事象の総数について報告のあった 10 報 (被験者総数 1,731 名) は、プラセボと比較したところ、ビタミン D の高用量・長期投与による有害事象の増加は認められなかったとされている。腎臓結石について 5 報 (被験者総数 1,336 名) が報告され、ビタミン D の高用量・長期投与により増加は認められなかったとされている。一方、高カルシウム血症について 10 報 (被験者総数 2,598 名) が報告され、ビタミン D 投与による高カルシウム血症の累積相対リスク増加傾向は有意差を認めるボーダーライン (p=0.05) であったとされている。高カルシウム尿症について 3 報 (被験者総数 276 名) が報告され、累積相対リスクは増加傾向にあったが有意でなかったとされている。

ビタミン D₂ 又はビタミン D₃ を 2800 IU/日 (70 µg/日相当量) 以上長期間投与した 15 報のメタアナリシスから、ビタミン D₂ 又はビタミン D₃ の長期間の高用量投与は、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症のリスクを増加させる傾向はあったものの、有害事象又は腎臓結石のリスクを有意に増加さ

1 せることはなかったと結論されている。(参照 79) 【追 2 5-①】

2
3 **b. メタアナリシス (Vieth (1999))**

4 本報では、ビタミン D 摂取が血清 25(OH)D 濃度に及ぼす影響について調
5 査した文献 (投与期間が 4 週間以上) をレビューしている。(参照 80) 【追
6 2 5-②】

7 血清 25(OH)D 濃度測定の結果がある 12 報 (被験者総数は不明) から、投
8 与後の群平均血清 25(OH)D 濃度と 1 日当たりの投与量の関係が用量反応曲
9 線【追 2 5-②の図 2】として示され、投与量が 500 µg/日までは、血清
10 25(OH)D 濃度は、約 75~220 nmol/L (30.0~88.1 ng/mL) の狭い範囲に維
11 持されていると説明されている。これは、生体内において血清 25(OH)D を
12 調節してビタミン D 摂取量変化の影響を緩衝する恒常性維持機能によるもの
13 と説明されている。投与量が更に増加した場合、血清 25(OH)D 濃度の用量
14 反応曲線に急激な上昇がみられたが、25(OH)D を制御するための種々の機
15 能の許容範囲を超える量のビタミン D が投与されたことを意味するとされて
16 いる。

17 本レビューの報告当時 (1999 年) 米国におけるビタミン D の Daily
18 Reference Intake は 5 µg/日であり、筆者はその根拠を調べたが、成人を対象
19 として、250 µg/日のビタミン D 摂取によって、血清 25(OH)D 濃度増加に随
20 伴した毒性が認められたといった報告は確認していないと述べている。また、
21 地理的に日照が多い地域の居住者 (プエルトリコの農民)、日光を浴びる職業
22 (Lifeguard) の人の平均血清 25(OH)D 濃度は 100 nmol/L (40.1 ng/mL) より
23 高値【追 2 5-②の Table 1 参照】であることから、筆者は血清 25(OH)D 濃
24 度が 220 nmol/L (88.1 ng/mL) 以下であれば、生理的範囲内とみなすべきで
25 あると述べている。また、薬理学的量のビタミン D を長期間投与した研究結
26 果をみると、ビタミン D の毒性影響として高カルシウム血症があげられ、ビタ
27 ミン D 中毒による高カルシウム血症は、常に 220 nmol/L 以上の血清 25(OH)D
28 濃度を伴うとされているが、症例から認められた患者の血清 25(OH)D 濃度は
29 200 nmol/L (80.1 ng/mL) よりかなり高い濃度であり、この濃度に到達す
30 るには、1000 µg/日以上 of ビタミン D 摂取を要した【追 2 5-②の Table 5
31 参照】ことから、筆者は、1000 µg/日をビタミン D 摂取の控えめな LOAEL
32 に相当するとみなすことができると述べている。

33
34 **表 37 ビタミン D 投与試験の知見**

対象者 性別、年齢	摂取量 (µg/日)	摂取 期間 (日)	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中 25(OH) D 濃度 変化 (nmol/L (n g/mL))	有害影響	参考文献
健常者 67 名 男性 平均年齢 38.7±11.2	0	20 週	米国ネブラスカ州オマハ (北緯 41.2 度) 10 月下旬投与開始、2 月下旬又は 3 月上旬投与終 了。 試験期間中、スキー旅行やメキシコ湾岸に滞	-11.4 (-4.6)	125 及び 250 µg/日 投 与群の血清カルシウ ム濃度には大きな変 化はなく、試験終了	Heaney ら (2003) (参照 84) 【追 2 5-
	25			12.0 (4.8)		

対象者 性別、年齢	摂取量 (μg / 日)	摂取 期間 (日)	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中25(OH) D濃度変化 (nmol/L (ng/mL))	有害影響	参照文献
歳	125		在した被験者は除外。 牛乳は1杯/日以下の食習慣で、サプリメント非 摂取食事からのD ₃ 摂取量は5 μg /日未満 薬物摂取 (記載なし)	91.3 (36.6)	後も 2.6 mmol/L を 超える被験者はいな かった。	③】
	250			158.4 (63.5)		
健常者24名 男性 平均年齢31 歳 (22~47 歳)	0	7 週	スウェーデン国フッディング (北緯約59度*) 試験は同国で25(OH)D濃度が最も低い2月から4 月の期間中に実施。日光への過剰な暴露無し。 カルシウム摂取量は 800 mg /日 (摂取した食 品の情報から算出。1日当たり 0.5 Lの牛乳を 摂取すること、チーズは摂取しないことを指 示) ビタミンD含有医薬品の非摂取を確認	11 (4.4) # (投与前値 と比較し有 意差あり)	血清1 α ,25(OH) ₂ D濃 度に有意な変化は認め られなかった。血 清カルシウム、リン 酸塩、クレアチニ ン、PTHなどのパラ メータには投与群と対 照群で有意な差はな かった。 尿中カルシウム量 (24時間蓄尿)は、 投与群で有意に増 加。	Berlinら (19 86) (参照 85) 【追 2 5-④】
	約 190 (450 μg を 週 3 回)			85 (34.1) # (投与前値 及び投与後 の対照群と 比較で有意 差あり値)		
健常者 98 名 (うち閉 経後女性 56名)、平 均年齢52.2 \pm 1.0歳	15	1 年	カナダ国、トロント地域 (北緯約 43 度*) 日光の照射状況等 (記載なし) 背景食 (記載なし) 薬物摂取 (記載なし (ただし、全身性疾 患、ホルモン補充療法、骨密度に影響を及ぼ す薬物摂取者は試験から除外))	23.7 (9.5) #	血漿カルシウム濃度 に大きな変化はな く、高カルシウム血症 を発症した被験者は いなかった。	Fuら (200 9) (参照 86) 【追 2 5-⑤】
	100			92.9 (37. 2) #		
健常者61 名、平均年 齢41 \pm 9歳	25	2~5 か 月	カナダ国、トロント地域 (北緯約43度) 1月又は2月に投与開始。 背景食 (記載なし) 薬物摂取	25.4 (10. 2) # (投与3 か月 プラトーに達 した時点での 増加量)	血清カルシウム濃度 に影響は認められな かった。 尿中カルシウム排泄 量に影響は認められ なかった。	Viethら (20 01) (参照 87) 【追 2 5-⑥】
	100			58.5 (23. 4) # (投与3 か月 プラトーに達 した時点での 増加量)		
健常者80 名 年齢18~6 0 歳 男女各40 名	プラ セボ	8 週	カナダ国、トロント地域 (北緯約43度) 1月4週に投与開始、4月1週に投与終了。 試験期間前後も含み、旅行などで日光に過剰 に暴露される可能性のある候補者は除外。 ビタミンD強化チーズ (DC)、ビタミンD強 化低脂肪チーズ (DLF)、又は液体ビタミンD サプリメント (食事と同時に摂取 DS+群、別 に摂取 DS-群)を週1回摂取。 ビタミン D やミネラルに影響を及ぼすと思われ る薬物や、ビタミン D 代謝に影響を摂取してい る人は除外。 ビタミン D サプリメント 400 IU (10 μg) /日 以上摂取者は除外。	-4.3 (-1.7)	血清カルシウム濃度 は、ビタミンD 投与群 でプラセボ群と比較 して増加傾向であっ たが、全被験者が正 常範囲 (2.2~2.6 nmol/L) 内の値であ った。 高カルシウム血症、 高カルシウム尿症、 その他の有害事象は 認められなかった。	Wagnerら (2008) (参照 88) 【追 2 5- ⑦】
	100 (700 /週)			DC 65.3 (26.2) DLF 69.4 (27.8) DS+ 59.3 (23.8) DS- 59.3 (23.8)		
5108名、平 均年齢65.9	プラ セボ	2.5 ~	ニュージーランド国、オークランド (南緯約 37 度*)	・血清25(O H)D濃度	・ビタミン D 投与 群419名 (16.5%)	Malihiら (2 019) (参照

対象者 性別、年齢	摂取量 ($\mu\text{g}/$ 日)	摂取 期間	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中25(OH) D濃度変化 (nmol/L (ng/mL))	有害影響	参考文献
±8.3歳	約80 (25 00 μ g/ 月)	4.2 年	日光照射状況 (記載なし) 背景食 (記載なし) 多量のビタミンDサプリメント摂取者は除外 50~70歳 : >600 IU (15 μg) /日 71~84 歳 : >800 IU (20 μg) /日 高カルシウム血症、腎石症、サルコイドーシス、上皮小体疾患、胃バイパス手術の既往歴のある候補者は除外	は、各群から10%のサンプルを無作為抽出し測定した結果、投与後の値はビタミンD投与群がプラセボ群よりもが50 nmol/L (20 ng/mL) 以上高値であった。 ・ビタミンD投与群の血清25(OH)D濃度は、投与6か月後に約2倍に増加したが、1、2、3年後の値に大きな変化はなかった。	及びプラセボ群399名(15.8%)が一つ以上の有害事象を報告した(自己申告)。 ・報告された有害事象については、ビタミンD投与群とプラセボ群との有意差は認められなかった。	89) 【追2 5-⑧】

1 * の印のある緯度については、参考のため指定等要請者が調べて追記した。
2 # 指定等要請者により算出。投与後の平均血中濃度から投与前の平均血中濃度又は平均ベースライン濃度
3 を減じた。

4
5 ② ビタミンDの摂取に係る症例報告

6 指定等要請者から提出されたビタミンDの摂取に係る症例報告は、表38の
7 とおりである。

8
9 表38 ビタミンD₃の摂取に係る症例報告

対象者	投与量	背景	血中25(OH)D 濃度	主な症状	参考文献
高カルシウム血症患者 11名(年齢 8~69歳)	50000 $\mu\text{g}/$ 調 理用油g	ビタミンD ₃ を 50000 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有 する調理用油を 摂取	1,162 ± 247 [847 ~ 1,652] nmol/L (465.6 ± 99.0 [339.4 ~ 661.9] ng/mL)	重度の高カルシウム血症及びその他の中毒症状(腹部痙攣、嘔吐及び神経症状)を呈していた。10日間入院治療 血清カルシウム濃度は、3.99 ± 0.33 mmol/L 、血清25(OH)D濃度は、1,162 ± 247 [847 ~ 1,652] nmol/L (465.6 ± 99.0 [339.4 ~ 661.9] ng/mL)、血清1 α ,25(OH) ₂ D濃度(106 ± 86 pmol/L (44.2 ± 35.8 pg/mL))が増加したのは3名のみであったが、血清遊離1 α ,25(OH) ₂ D濃度(856 ± 600 pmol/L (356.6 ± 250.0 pg/mL))は9名測定中6名で増加した。 血清遊離1 α ,25(OH) ₂ D濃度増加がビタミンD過剰摂取による高カルシウム血症発症と関連する可能性が示唆された。	Pettifor ら (1995) (参照90) 【追2 5- ⑨】
男性2名(29 歳、63歳)	42000 $\mu\text{g}/$ 日 ×7か月	ビタミンD ₃ を 多く含有した	29歳 : 3,700 nmol/L	急性腎障害(則腹部痛、結膜炎、食欲不振、発熱、悪寒のどの渇き、嘔吐)	Vieth ら (2002)

		テーブルシュガーを毎日摂取。	(1482.4 ng/mL) 63歳：1,555 nmol/L (623.0 ng/mL)	血清25(OH)D濃度からビタミンD中毒と診断された。 29歳血清1α,25(OH) ₂ D濃度は、266 pmol/L (110.8 pg/mL)、血清カルシウム濃度は、4.39 mmol/Lであった。 63歳血清1α,25(OH) ₂ D濃度は、151 pmol/L (62.96 pg/mL)、血清カルシウム濃度は、3.82 mmol/Lであった。	(参照91) 【追2 5-10】
男児1名2歳	15000 μg/日×4日以上	ビタミンDサプリメントを推奨量より大量に摂取	(数値記載なし) 血清ビタミンD濃度測定	痲痛、便秘で来院。血液検査で患者の高カルシウム血症。血清カルシウム濃度は、入院2日目に15.0 mg/dLまで増加。高カルシウムは14日間持続し、持続性高血圧を合併した。血清ビタミンD濃度は、入院3日目がピークで470 ng/mL。	Barrueto ら (2005) (参照92) 【追2 5-11】
原発性副甲状腺機能亢進症患者 (D欠乏) 女性2名 (53歳、63歳)	53歳：7500 μg/日×8日 63歳：7500 μg/日×15日	量を誤って過剰投与した後、4か月間追跡	53歳：投与2か月目に150 ng/ml以上 63歳：投与1か月目に150 ng/mL以上 いずれも4か月後には70 ng/mLに低下。	中等度の一時的な高カルシウム血症と高カルシウム尿症を引き起こしたが、毒性の臨床症状は観察されなかった。 最終投与1週間後のイオン化カルシウム濃度が、1人は1.35から1.41 mmol/Lに、もう1人は1.43から1.62 mmol/Lに増加した。イオン化カルシウム濃度及び尿中カルシウム/クレアチニン比は4か月で投与前の値に戻った。	Battista ら (2013) (参照93) 【追2 5-12】
健常者 男性1名56歳	100 μg/日×3年 続いて200 μg/日×3年	食習慣：牛乳コップ2杯とその他乳製品を摂取	100 μg/日摂取期間：平均 [値範囲] 130 [101～176] nmol/L (52.1 [40.5～70.5] ng/mL)、 200 μg/日摂取期間：260 [189～485] nmol/L (104.2 [75.7～194.3] ng/mL)	6年以上の摂取期間中、血清又は尿中のカルシウム濃度は正常範囲内であり、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症は発症しなかった。	Kimball ら (2008) (参照94) 【追2 5-13】
多発性硬化症患者 男性1名39歳	4年間で、200～2200 μg/日に増加	乳製品非摂取治療のため、ビタミンDの他にビタミンB ₁₂ 、テストステロン、医療用マリファナの処方	1,126 nmol/L (451.1 ng/mL)	ビタミンD投与量が最高値となったのち、血清カルシウム濃度が正常範囲 (2.2～2.6 mmol/L) を超え (総血清カルシウム2.63 mmol/L)、尿中カルシウム：クレアチニン比が増加を示した。この時点でビタミンD ₃ 摂取を中止し、中止2か月後に全ての生化学値は基準範囲内となり、血清25(OH)Dは約1/2の656 nmol/L (262.8 ng/mL) に低下した。	
多発性硬化症患者 女性1名40歳	開始 2001年1月から20 μg/日、 2004年9月から100 μg/日、 2005年12月から150 μg/日	多発性硬化症の診断から11年後にビタミンD投与を開始	84～204 nmol/L (33.1～81.7 ng/mL)	10年間にわたるビタミンDの摂取による高カルシウム血症、腎結石症又は高カルシウム尿症は観察されなかった。	van Amerongen ら (2012) (参照95) 【追2 5-14】

1
2
3

③ ビタミンDに係るヒトにおける知見のまとめ

事務局より：

ビタミンDに係るヒトにおける知見のまとめの文案は、追って作成いたします

す。

1

1 3. 毒性

2 (1) 遺伝毒性

3 25(OH)D₃ を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 39 のとお
4 りである。

5
6 表 39 25(OH)D₃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 (<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 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	最高用量 7.5 µg/mL (代謝活性化なし) 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 (<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)、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 (<i>in vivo</i>)	ラット (Wistar、雄、各群 5 匹) (骨髄細胞)	10、25、50 mg/kg 体重 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】

7
8 以上の結果から、本ワーキンググループとしては、25(OH)D₃ には生体にと
9 って特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

10
11 (2) 急性毒性

12 25(OH)D₃ を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 40 のとお
13 りである。

14
15 表 40 25(OH)D₃に関する急性毒性の試験成績

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
SD ラット (性別・匹数非公表)	> 320	DSM 社内資料 (1975) (非公表) 【60】 (参照 1) 【概要書】

Wistar ラット (性別・匹数非公表)	> 200	DSM 社内資料 (2004) (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られません。

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) 4、5、6、7、8、9、10、11、12)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、25(OH)D₃ 製剤を表 41 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)D₃ 製剤 0 又は 180 µg/kg 体重/日 (25(OH)D₃ 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 41 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 ₃) (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

1 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
2 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
3 いる。

4 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 of 投与群の
5 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
6 µg/kg 体重/日以上 of 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
7 られた。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 60
8 µg/kg 体重/日以上 of 投与群で増加したが、回復期間終了後には回復していた。
9 25(OH)D₃ の前駆体であるビタミン D₃ の毒性として腎臓の石灰沈着等が知られ
10 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
11 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
12 れた石灰沈着はビタミン D₃ の毒性所見とは合致しないとされ、病変の成因に
13 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
14 る。

15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 いたことから、毒性所見ではないとしている。

22 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
23 響は認められていないとして、本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は 180
24 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
25 いとしている。（非公表）【62】

26 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
27 タミン D₃ 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
28 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
29 において細胞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
30 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、
31 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
32 あると考えられることから、25(OH)D₃ の毒性所見ではないと判断した。卵巣
33 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
34 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、病変の程度は軽
35 度であること、卵巣重量には変化が認められないこと、回復試験において十分
36 な回復性を示したこと、さらに、後記②ラット 6 か月間反復経口投与試験
37 （DSM 社内資料（1972））の最高用量では発生が認められないことを合わせて
38 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。以上のことから、本
39 試験における 25(OH)D₃ の NOAEL を本試験の最高用量である 180 µg/kg 体

1 重/日と判断した。

2
3 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)
4 にて引用)

5 SD ラット (雌雄、各群 15 匹) に 25(OH)D₃ を、表 42 のような投与群を設
6 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】

7
8 表 42 投与群の設定

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

9
10 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
11 減少した (有意差検定なし)。

12 投与の影響とされる病理組織所見は表 43 のとおりである。

13
14 表 43 投与の影響とされる病理組織所見

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

15 注) 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
16 ている。

17
18 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
19 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。

20 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
21 投与に起因する影響は認められなかった。

22 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
23 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
24 る (参照 1)【概要書】。

25 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
26 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、
27 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】。

28 本ワーキンググループとしては、40 µg/kg 体重/日以上の投与群において腎
29 臓の石灰沈着又は尿路結石が認められているものの、細胞の器質的な変化を伴
30 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
31 (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
32 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。

1 (4) 発がん性

2 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
3 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。

4
5 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)
6 (FDA CDER (2016))、GLP)

7 rasH2 マウス (CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl、雌雄、各群 25 匹) に
8 25(OH)D₃ を、表 44 のような投与群を設定して、26 週間皮下投与する試験が
9 実施されている。

10
11 表 44 試験群の設定

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

12 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)

13
14 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
15 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)
16 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
17 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
18 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、
19 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
20 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
21 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。

22 これらの結果より、FDA CDER (2016) は、本試験条件下において、
23 25(OH)D₃ に発がん性は認められないとしている。 (参照 64) 【追 1-a-⑧】

24
25 (5) 生殖発生毒性

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

27 SD ラット (各群雄 10 匹、雌 20 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、
28 表 45 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
29 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
30 試験が実施されている。 (非公表) 【65】

31
32 表 45 用量設定

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

33 注: 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

34
35 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
36 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
37 に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 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
2 となったが、用量相関性が認められなかった。（非公表）【65】

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

5 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
6 NOAEL を本試験の最高用量である 40 µg/kg 体重/日と判断した。

7
8 ② ラット発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975）；FDA CDER（2016）にて引用）

9 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
10 濁した 25(OH)D₃ を、表 46 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日
11 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】

12
13 表 46 用量設定

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

14 注）対照群には媒体（コーン油）のみ投与

15
16 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つた
17 が、以下の所見が認められた。

18 <母動物>

19 ・投与群の母動物の体重が対照群に比べて低かった。

20 <胚・胎児>

21 ・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
22 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。

23 ・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。

24 ・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
25 手骨欠損が認められた。（非公表）【65】

26 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
27 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
28 している。（参照 64）【追 1-a-⑧】。

29 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
30 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
31 認められないと判断した。

32
33 ③ ラット発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975）；FDA CDER（2016）にて引用）

34 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
35 濁した 25(OH)D₃ を、表 47 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日
36 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】

1 表 47 用量設定

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

2 注) 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

3
4 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
5 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
6 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。
7 (非公表) 【65】

8 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
9 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
10 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)
11 【追 1-a-⑧】。

12 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
13 µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した。

14
15 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)
16 にて引用)

17 SD ラット (雌、各群 20 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 48 の
18 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
19 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】

20
21 表 48 用量設定

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

22 注) 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

23
24 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
25 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】

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

28 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
29 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
30 と判断した。

31
32 ⑤ ウサギ発生毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975) ; FDA CDER (2016) にて引用)

33 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)
34 にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 49 のような投与群を設定して、妊娠
35 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。
36 (非公表) 【65】

1 表 49 用量設定

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

2

3 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
4 /日以上以上の投与群で、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加した。この結果か
5 ら、25(OH)D₃ は 25 µg/kg 体重/日以上以上の用量でウサギの胎児に催奇形性を示
6 すとしている。(非公表)【65】

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

9 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
10 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
11 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】

12 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
13 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
14 重/日と判断した。25 µg/kg 体重/日以上以上の投与用量でウサギの胎児に誘発され
15 た骨格奇形については、ウサギがビタミン D₃ に対する感受性が高く、要求量
16 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
17 るためとの説明がされている本試験では血中カルシウム濃度は測定されていな
18 いが、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、
19 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 µg/kg 体重/日以上以上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。

20

[第 15 回 WG 時の記載]

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 µg/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、」はなしのままをお願いします。

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。

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おります。

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。

1

事務局より：

第 15 回 WG でのご議論を踏まえ、WG の判断については、血中カルシウム濃度は測定されていない旨を明記するとともに、重複した内容を削除しました。ご確認をお願いします。

宇佐見専門委員：

ウサギはカルシウムの吸収がよすぎるとしても、骨格奇形が血中カルシウム濃度と関連しているというデータが無いので、「血中カルシウム濃度などのカルシウムの動態に関するデータは無いが」のようにした方が良いと思います。実際には、カルシウム血症と言うよりは、投与期間が短いので、胎児の細胞（ウサギ細胞）の感受性などが高いために奇形が起きている可能性があると思います。

2

3 (6) アレルゲン性

4 25(OH)D₃ 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
5 ない。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

(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)D₃ 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。ウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、ウサギがビタミン D₃ に対する感受性が高く、要求量以上のカルシウムを吸収して高カルシウム血症となる特性を有する動物種であるためとの説明がされている。本試験では血中カルシウム濃度は測定されていないが、母動物では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。

以上のことから、本ワーキンググループとしては、25(OH)D₃ の最小の NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

[第 15 回 WG 時の記載]

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。

28

事務局より：

(5) ⑤と同様に修正しました。ご確認をお願いします。

宇佐見専門委員：

(ウサギの胎児に誘発された骨格奇形について) この奇形がヒトに外挿できるのであれば、催奇形性を有する化学物質を食品添加物として用いることについて議論が必要ではないかと思えます。催奇形性はヒトへの外挿が難しいので、ラットでは催奇形性が認められないこと、およびウサギがビタミン D 関連の催奇形性の試験動物としては適していないかもしれないこと、を含めて外挿に関する判断をするべきだと思えます。食品安全委員会として、最低 NOAEL に基づいて機械的に判断するというルールなのであれば文案でよいのかもしれませんが、日本では薬害以来、催奇形性に対して国民感情が敏感なので議論した方が良いでしょう。

1

2

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)D₃ 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り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と。

(3) 日光ばく露によるビタミン D₃ の体内での合成量についても推計が必要ではないかと。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と。

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、両者は別途評価する必要が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

事務局より：

第 15 回栄養 WG でのご議論を踏まえ、記載順序を

1. 現在の摂取量

- 2. 日光ばく露による体内での合成量
- 3. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D₃ の摂取量に改めました。

1

事務局より：

以下の 1. (1) 及び 3. (1) の推計には、食品の平均摂取量 (g) として国民健康・栄養調査報告から国民平均 (1 歳以上) の値を用いています。

国民健康・栄養調査報告から、年齢階級別の食品の平均摂取量 (g) 及び当該各平均摂取量 (g) を用いて推計した年齢階級別の 25(OH)D₃ の摂取量は、参考資料 1 のとおりとなりました。

栄養指針では、第 2 章第 3 「食品等からの摂取量を併せて考慮する場合には、その平均値のみならず中央値や分布も検討するとともに、摂取量の最大値も検討する。」等とされていることを踏まえ、25(OH)D₃ については、現在の摂取量 [ア] と添加物由来の摂取量 (通常の食品形態の食品からの摂取量) [イ] の合計が最大となる、60～69 歳の食品の平均摂取量 (g) を用いて推計することとしてはいかがでしょうか。

参考資料 1 からの抜粋：25(OH)D₃ の摂取量

	総数	15～19 歳	60～69 歳
現在の摂取量 [ア]	1.249	1.522	1.335
添加物由来の摂取量 (通常の食品形態の食品からの摂取量) [イ]	6.50	6.06	7.39
[ア] + [イ]	7.75	7.58	8.72

平均値 (µg/人/日)

石見専門委員：

妥当であると考えます。

柴田専門委員：

良いと思います。

2

3

2-1. 現在のバックグラウンドとして食品等から摂取する量

4

事務局より：

第 15 回 WG においてご指摘のあった、日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂) (令和 2 年 1 2 月) の公表に伴い、現在の摂取量について修正すべき点がないかご確認をお願いします。

石見専門委員：

表 50 の卵類に含まれる 25(OH)D₃ の量は、①0.38 及び、②0.1～1.5 µg/100 g です。日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）では、ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ を合計量として、鶏卵（全卵）生 3.8 µg/100 g、ゆで 2.5 µg/100 g と記載されています。これらより、参考資料から作成した表 50 の卵類に含まれる 25(OH)D₃ の最大値、1.5 µg/100 g（15 µg/kg）は妥当であると考えられます。

柴田専門委員：

表 50 の計算方法で良いと思います。

1
2 (1) 25(OH)D₃

3 指定等要請者は、食品中からの 25(OH)D₃ の一日摂取量を以下のように推計
4 している。（参照 1）【概要書】

5 25(OH)D₃ 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、
6 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
7 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・
8 人乳）のみである。（参照53、96）【54、72】

9 このため、国外の報告であるが、Schmid ら（2013）及び Dunlop ら（2017）
10 が報告している食品中の 25(OH)D₃ の含量の最大値に、平成 28 年国民健康・
11 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
12 を国民全体（1 歳以上）について、1.17 µg/人/日と推計した。（参照97、98）
13 【71、73】

14 本ワーキンググループとしては、表 50 のとおり、Schmid ら（2013）及び
15 Dunlop ら（2017）が報告している食品中の 25(OH)D₃ の含量の最大値に、令
16 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
17 の一日摂取量を国民全体（1 歳以上）について、1.25 µg/人/日と推計した。
18 （参照 102）【s31】

19
20 表 50 各食品群における 25(OH)D₃ の含量及び推定一日摂取量^{注1}

食品群		25(OH)D ₃ 含量 (µg/kg)			④ 食品群別 食品 摂取量 (g/人/ 日)	食品群別 25(OH)D ₃ 摂取量 (µg/人/日) (③×④÷1000)	
		① Schmid ら (2013) (参照 97) 【71】	② Dunlop ら (2017) (参 照 98) 【73】 ^{注7}	③ ①と②の 最大値			
魚 介 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 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 セージ類				13.4	0.019

		その他の畜肉	5.7~12 (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
乳類	牛乳・乳製品	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
		発酵乳・乳酸菌飲料	0.27~0.90 (クリーム) 注6	—	0.90	36.8	0.033
		その他の乳製品				8.8	0.0079
油脂類	バター	0.50~0.96	—	0.96	1.1	0.0011	
合計							1.248

- 1 ND：検出されず。
2 注1) — 情報なし。
3 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。
4 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。
5 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。
6 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。
7 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。
8 注7) 原著では µg/100.g の単位で記載
9
10

[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。	

- 11
12 (2) ビタミンD
13 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
14 D の一日摂取量は国民平均 (1 歳以上) で平均 6.9 µg/人/日、標準偏差 8.6
15 µg/人/日、中央値 3.4 µg/人/日である。(参照 102) 【s31】
16 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、

1 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
2 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
3 摂取量の中央値は、30～49 歳男性（54 名）、51～81 歳男性（67 名）、30～
4 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
5 び 8.9 µg/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
6 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、
7 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
8 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 µg/日を丸めて 8.5 µg/
9 日を目安量としている。（参照 31）【s29】

10 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
11 ～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
12 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、
13 103 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）µg/日
14 であった。（参照 99）【追 5-b】

15 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
16 女 59 名を対象に、自記式食事歴法質問票（[Diet History Questionnaire-DHQ](#)）
17 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
18 D の摂取量（粗値）の平均値は男性で 5.5 µg/日、女性で 5.3 µg/日であった。
19 （参照 100）【追 5-c】

20 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
21 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 µg/日
22 を超える可能性は低いと考察している。

23 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、
24 栞原ら（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、
25 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
26 節 4 日間ずつの食事をの秤量式食事記録法の結果に基づき、その結果の中央値
27 のうち最大である 11.2 µg/日をビタミン D の摂取量と推定した。

[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。

3-2. 日光ばく露による体内での合成量

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 D₃ の体内での合成量は、変動幅が大きいと、とりうる最大値を推計するため、皮膚で生合成されるビタミン D₃ 量が測定された 7 月の神戸市の報告（600 cm² の皮膚²⁸で 17.9 µg/日）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。

（参照 26）【補足資料（1）-2】

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 D₃ の体内での合成量は、最大 21.5 µg/人/日と推計した。

4-3. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D₃ 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)D₃ 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 D₃ 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)D₃ 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 647.2 g（約 650 g）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)D₃ 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 101、1）【59】【概要書】

本ワーキンググループとしては、表 51 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)D₃ 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 102）【s31】

表 51 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D₃ の推定一日摂取量（カプセル・

²⁸ 顔面及び両手の甲の面積に相当

1 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 (g)	25(OH)D ₃ の規 格基準案の上限	25(OH)D ₃ の推定一日 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・加工品	その他の小麦加工品	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	魚介加工品	魚肉ハム・ソーセージ	0.8	10	0.008
肉類	畜肉	ハム・ソーセージ類	13.4	10	0.134
乳類	牛乳・乳製品	チーズ	3.9	10	0.039
		発酵乳・乳酸菌飲料	36.8	10	0.368
		その他の乳製品	8.8	10	0.088
油脂類			11.2	10	0.112
菓子類			25.7	10	0.257
嗜好飲料類	その他の嗜好飲料		511.8	10	5.118
合計			650.4		6.504

2

3 (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

4 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)D₃ の一
5 日摂取量を以下のように推計している。

6 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
7 たサプリメントが流通している (参照103) 【78】。指定後はビタミン D から
8 25(OH)D₃ 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
9 mg) まで 25(OH)D₃ を使用したサプリメントを、一日 200 mg 摂取した場合を
10 想定し、一日摂取量は 10 µg/人/日と推計した。(参照 1) 【概要書】

11 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
12 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
13 想定し、一日摂取量は 15 µg/人/日と推計した。

14

[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 200 mg の錠剤にするといっているのです、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せん。

事務局より：

使用基準案では、25(OH)D₃ の使用量は、サプリメント 1 kg 当たり 50 mg 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。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 µg 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

[第 15 回 WG 時の記載]

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

4. 一日摂取量の推計等のまとめ

4

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

(1) ビタミン D₃ 摂取量は 25(OH)D₃ 摂取量へ変換して、25(OH)D₃ 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)D₃ 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。

$$(25(OH)D_3 \text{ の摂取量相当量}) = (\text{ビタミン D 摂取量}) \times (\text{変換係数 A})$$

(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)D₃ の相対効力は、1 日当たりの 25(OH)D₃ 投与量が 60 µg/日以下の場合には約 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)D₃ 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)D₃ 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 で計算しているのが妥当である。
- (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)D₃ 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 D₃ 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)D₃ 摂取量をビタミン D₃ 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)D₃ 相当量の一日推計だけではなく、ビタミン D としての推計もあった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)D₃ 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 D₃ と 25(OH)D₃ 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 D₃ と 25(OH)D₃ 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 ₃ 推計一日摂取量 (A)	ビタミン D 推計一日摂取 量 (B)	(B) の 25(OH)D ₃ 相 当量 (仮に変換係数を 1/3 とした場合) (C)
本品目由来 (栄養強化)	カプセル・錠剤等通常の 食品形態でない食品以外 6.50 µg/人/日 カプセル・錠剤等通常の 食品形態でない食品 15 µg/人/日		
バックグラウンド 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 体内での生成由来		21.5 µg/人/日	7.17 µg/人/日
合計	22.75 µg/人/日	32.7 µg/人/日	10.90 µg/人/日

2

<p>[第 15 回 WG 時の記載]</p> <p>事務局より：</p> <p>ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係について、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。</p> <p>林専門参考人：</p> <p>ビタミン D の人体での生理作用は、「ビタミン D→25(OH)D→1,25(OH)₂D→生理活性」という単線・一方通行のものではないと思うので、活性比によって作用を推計するのは、ほかに方法がないので仕方ないですが、もどかしい感じです。</p>
--

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

1 表 52 25(OH)D₃ 投与のエビデンステーブル (主要評価項目 血清 25(OH)D 濃度)

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間 (週)	被験者数	背景食		血清 25(OH)D ²⁹ (ng/mL)		試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ²⁴	科学的水準 ²²	参考文献
						Ca (mg/日)	ビタミン D (μg/日)	ベースライン	投与後			
健康な白人 男性 25 名、女性 31 名 50 歳以上 (平均 57.2 ± 6.3 歳)	無作為化 二重盲検 プラセボ 対照介入 試験	プラセボ	0	10	16	970 平均値	6.5 中央値	17.1	16.5	<ul style="list-style-type: none"> 血清 25(OH)D 濃度が 25(OH)D₃ 20 μg/日摂取群で顕著に増加した。 血清カルシウム濃度への影響は無かった。(高カルシウム血症の発症は無かった。) 健康への影響は無かった。 * (3 以上) なし	A	Cashman ら (2012) (参照 53) 【54】
		D ₃	20	10	13	1,114	7.6	19.9	27.6			
		25(OH)D ₃	7	10	14	1,008	5.1	17.0	28.3			
			20	10	12	794	4.4	15.3	53.9			
健康な閉経後 女性 66 名 50~70 歳 血清 25(OH)D 30 ng/mL 以下	無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	プラセボ	0	16	24	501 平均値	12.1 平均値	22.5	18.8	<ul style="list-style-type: none"> D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与群において、血清 25(OH)D 濃度が有意に増加した。 血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度は、D₃ 群及び 25(OH)D₃ 群で投与前に比べ上昇。 血清 PTH 濃度は投与による影響は無かった。 健康への影響は無かった。 * (3 以上) なし	A	伊藤ら (2016) (非公表) 【43】
		D ₃	10	16	21	521	10.9	22.0	28.7			
		25(OH)D ₃	10	16	21	485	13.3	22.1	50.0			
						試験前 3 か月以内のビタミン D サプリメント非摂取						
健常男性 66 名、女性 149 名 (日本人) 45~74 歳	無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	プラセボ	0	16	105	518.8	4.32	19.5	記載なし	<ul style="list-style-type: none"> 投与 16 週後の血清 25(OH)D 濃度はプラセボ群と比較して 25(OH)D₃ 投与群が有意に増加した。 血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度は、25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べて有意に高値。 高カルシウム血症の発症は無かった。 医師により、被験物質摂取による健康への悪影響は無かったと判断された * (3 以上) なし	B	清水及び伊藤 (2017) (非公表) 【44】
		25(OH)D ₃	10	16	110	521.3	4.27	19.6	記載なし			

²⁹ 原著において nmol/L とされている場合は、25(OH)D₃ の分子量を 400.64 として ng/mL に換算した。

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間 (週)	被験者数	背景食		血清 25(OH)D ²⁹ (ng/mL)		試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ²⁴	科学的水準 ²²	参考文献
						Ca (mg/日)	ビタミン D (μg/日)	ベースライン	投与後			
健康な男女 18 歳以上 平均 36 歳 血清 25(OH)D 20 ng/mL 未満	無作為化 比較試験	D ₃	60	16	16	記載なし	記載なし	16.2	29.6	<ul style="list-style-type: none"> ・ D₃ 投与群よりも 25(OH)D₃ 投与群の方が、血清 total 及び free 25(OH)D 濃度増加の程度が有意に高かった。 ・ 血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度は、両群で投与前に比べ、上昇傾向。群間差なし。 ・ 血清 total 及び free 25(OH)D 濃度増加と血清 PTH 減少に有意な関連性があった。 ・ 高カルシウム血症、高カルシウム尿症、又は腎石症の発症は無かった。 * (3 以上) なし	A	Shieh ら (2016) (参照 69) 【51】
		25(OH)D ₃	20	16	19	記載なし	記載なし	17.0	42.4			
						試験中はカルシウム・ビタミン D サプリメントの摂取を制限						
健康な閉経後女性 20 名 50~70 歳 (平均 65± 7.2 歳)	無作為化 二重盲検	D ₃	20	15	10	記載なし	記載なし	14.18	30.99	<ul style="list-style-type: none"> ・ D₃ 摂取群よりも 25(OH)D₃ 摂取群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が有意に高かった。 ・ 血清 1α,25(OH)₂D 濃度は、25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べて有意に高値。 ・ 血清カルシウム濃度への影響は無かった。(高カルシウム血症の発症は無かった。) ・ 25(OH)D₃ 群で収縮期血圧の僅かな低下 (約 5 mmHg) が認められた。 ・ その他の健康への影響の有無についての記載は無かった。 * (3 以上) なし	A	Bischoff-Ferrari ら (2012)、 Jetter ら (2014) (参照 50、 51) 【55】 【50】
		25(OH)D ₃	20	15	10	記載なし	記載なし	12.28	69.47			
						ビタミン D サプリメント (10 μg 超)、カルシウムサプリメント (600 mg 超) の摂取者を除外						
健康な男女 (65 歳以上)	無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	D ₃	20	24	14	985	3.7	15.1	28.7	<ul style="list-style-type: none"> ・ 25(OH)D₃ 10 及び 15 μg/日群でビタミン D₃ 20 μg/日群より血清 25(OH)D 濃度が高かった。 ・ 血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度は、全ての群で変動し、20 週目のピークに向かって徐々に増加。試験終了時まで有意な群間差はなかった。 	A	Vaes ら (2018) (参照 55) 【追 2 1-③】
		25(OH)D ₃	5	24	14	1,204	4.2	17.4	20.9			
			10	24	15	1,041	3.3	15.3	35.5			
			15	24	16	1,111	3.5	15.5	44.0			

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間 (週)	被験者数	背景食		血清 25(OH)D ²⁹ (ng/mL)		試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ²⁴	科学的水準 ²²	参考文献
						Ca (mg/日)	ビタミン D (μg/日)	ベースライン	投与後			
										スクリーニング訪問前 3 か月のビタミン D サプリメント中止		
										・高カルシウム血症の発症は無かった。 * (3以上) なし		
骨減少症の閉経後女性 平均 67 歳 ビタミン D 欠乏状態 (血清 25(OH)D 37.5±5 nmol/L)	無作為化 並行群間 比較試験	D ₃	20	52	10	記載無し	記載無し	16.2	34.5	・D ₃ 投与群よりも 25(OH)D ₃ 投与群の方が、血清 25(OH)D 濃度増加の程度が有意に高かった。 ・血清カルシウムやリン、PTH などのバイオマーカーに被験物質投与による悪影響はみられなかった。 * (3以上) なし	A	Navarro-Valverde ら (2016) (参照 54) 【53】
		25(OH)D ₃	20	52	10			14.9	75.3			
			約 20 (266 μg/2 週)	52	10			15.2	93.3			
			約 40 (266 μg/週)	52	10			15.8	84.3			
健常男性 38 名、健常閉経後女性 53 名 50 歳以上	無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	D ₃	20	26	22	記載なし	記載なし			・D ₃ 摂取群よりも 25(OH)D ₃ 摂取群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が高かった。 ・血清 1α,25(OH) ₂ D 濃度は、全群で基準値 (39~193 pmol/L) の範囲内。25(OH)D ₃ 群とビタミン D ₃ 群とで有意差なし。 ・高カルシウム血症の発症は無かった。 * (3以上) なし	A	社内資料 (2016) (非公表) 【追 3-d】
		25(OH)D ₃	10	26	22							
			15	26	23							
			20	26	24							
									・試験 2 か月前からビタミン D サプリメント摂取を中止 ・カルシウムサプリメント (500 mg/日超) の摂取者を除外			
健常男性 116	無作為化	D ₃	25	8	13	記載なし	記載なし	26.8	38.3	・全群において、各被験物質の血清中濃度が用量依存的に増	B/C	Barger-Lux

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間 (週)	被験者数	背景食		血清 25(OH)D ²⁹ (ng/mL)		試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ²⁴	科学的水準 ²²	参考文献
						Ca (mg/日)	ビタミン D (μg/日)	ベースライン	投与後			
名 24~32 歳 (平均 28±4 歳)	オープンラベル		250	8	11				85.4	加した。(D ₃ 及び 25(OH)D ₃ は、血清中 1,25(OH) ₂ D 濃度を変化させなかった。 ・血清カルシウム濃度への影響は無かった。 ・血清 PTH 濃度は、D ₃ 250、1250 μg/日投与群、25(OH)D ₃ 50 μg/日投与群で有意に低下した。 ・その他の健康影響に関する記載は無かった。 * (3以上) なし		ら (1998) (参照 52) 【52】
			1250	8	14			284.5				
			25(OH)D ₃	10	4	13			42.9			
			20	4	14			57.3				
			50	4	14			110.0				
						・牛乳 0.47 L/日超の摂取者を除外 ・試験 1 週間前からビタミンサプリメント摂取を中止						

1

2 表 53 25(OH)D₃ 投与のエビデンステーブル (主要評価項目 骨密度、構造)

対象者	研究デザイン	被験物質/投与量		投与期間	被験者数	背景食	血清 25(OH)D ³⁰ (ng/mL)		試験結果 ○評価	科学的水準 ²²	参考文献
健常男性 122 名 (平均 75.9 歳)、女性 316 名 (平均 73.7 歳)	無作為化二重盲検プラセボ対照介入試験	プラセボ	0	4 年	129	試験前の食事からのカルシウム摂取量中央値 546 mg/日	25.0	記載なし	・25(OH)D ₃ 投与群の血清 25(OH)D 濃度は、60.5 nmol/L から投与 1 年後に 118.8 nmol/L に増加した。 ・4 年間の試験中に血清 25(OH)D 濃度が 250 nmol/L を超えた被験者は無かった。 ・高カルシウム血症、高カルシウム尿症の発症は無かった。 * (3以上) なし	A	Peacock ら (2000) (参照 70) 【56】
		25(OH)D ₃	15	4 年	124		24.2	47.6			

3

³⁰ 原著において nmol/L とされている場合は、25(OH)D₃ の分子量を 400.64 として ng/mL に換算した。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
BDHQ	brief-type self-administered diet history questionnaire ：簡易型自記式食事歴法質問票
BMI	Body Mass Index
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
DBP	ビタミン D 結合タンパク質
DHQ	Diet History Questionnaire ：自記式食事歴法質問票
eGFR	推算糸球体濾過量
FGF	fibroblast growth factor ：線維芽細胞増殖因子
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

2

3

1 <参照>

- 1 【概要書】 DSM 株式会社：25-ヒドロキシコレ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)D₃ 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/cfcr/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
- 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 0.266 mg Cápsulas Blandas, Ficha Técnica, 2015
- 24 【追 1-e】 技術データシート (DSM 社邦訳) Hydroferol 0.1 mg/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)D₃ 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 D₂、ビタミン D₃, 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
- 37 【36】 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for

Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-144, 335-342

- 38 【32】 DSM 社: 25(OH)D₃ 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, 2018 年 1 月アクセス
- 39 【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
- 40 【追 1-a】 FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 41 【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)
- 42 【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
- 43 【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
- 44 【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)
- 45 【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
- 46 【49】 Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxycholecalciferol in man. JCE & M, 1976; 42(2): 284-290
- 47 【s12】 Compston JE, Merrett AL, Hammett FG, Magill P: Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D₃ and 25-hydroxy-vitamin D₃ in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. Clin Sci 1981; 60: 241-243.
- 48 【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
- 49 【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
- 50 【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 【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
- 53 【54】 Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M and Hill TR: Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr*, 2012; 95: 1350-6
- 54 【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, 205-208
- 55 【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
- 56 【追 2 1-⑤】 J.M. Quesada-Gomez, R. Bouillon: Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? :*Osteoporosis International*, 2018, 29: 1697-1711
- 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、穉山浩、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.
- 65 【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.
- 66 【s23】 Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vitamin D₃ increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplement

- ation with vitamin D₃. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 172; 235-241.
- 67 【48】 Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 83(suppl); 582S-586S
- 68 【s21】 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
- 69 【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
- 70 【56】 Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S and Johnston CC: Effect of Calcium or 25OH Vitamin D₃ Dietary Supplementation on Bone Loss at the Hip in Men and Women over the Age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3011-3019
- 71 【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
- 72 【s34】 Wang Z, Wong T, Hashizume T, Dickmann LZ, Scian M, Koszewski NJ, Goff JP, Horst RL, Chaudhry AS, Schuetz EG, et al. (2014) Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D₃: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. *Endocrinology* 155:2052–2063.
- 73 【s33】 Timothy Wong, Zhican Wang, Brian D. Chapron, Mizuki Suzuki, Katrina G. Claw, Chunying Gao, et al. (2018) Polymorphic Human Sulfotransferase 2A1 Mediates the Formation of 25-Hydroxyvitamin D₃-3-O-Sulfate, a Major Circulating Vitamin D Metabolite in Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 46(4) : 367-379.
- 74 【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
- 75 【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
- 76 【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
- 77 【追 3 5-①】 厚生労働省『「統合医療」に係る情報発信等推進事業』, ビタミンD, 海外の情報, <https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/overseas/c03/17.html>
- 78 【追 2 3-③】 岩橋和彦、洲脇寛、大西純一、細川清：抗てんかん薬によるビタミンD₃活性化酵素への影響. *てんかん研究*, 1993 ; 11 : 271-274
- 79 【追 2 5-①】 Malihi Z, Zhenqiang Wu, Carlene M.M. Lawes, Robert Scragg: Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019; 188: 29-37
- 80 【追 2 5-②】 Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety, *Am J Clin Nutr*, 1999; 69: 842-56
- 81 【【53】の参照文献19の参照6】 Hidroferol® (calcifediol) casos de hipercalcemia e hipervitaminosis D. *Butll Farmacovigilancia Catalunya*. 2011;9:17.

-
- 82 【【53】の参照文献 19】 N. García Doladé, G. Cereza García, M. Madurga Sanz, D. Montero Corominas, Risk of hypercalcemia and hipervitaminosis D induced by calcifediol. Review of cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System, *Med. Clin. (Barc.)* 141 (2013) 88–89.
- 83 【【53】の参照文献 18】 A. Herrera Martínez, M. Viñals Torràs, M.C. Muñoz Jiménez, A.P. Arenas de Larriva, M.J. Molina Puerta, G. Manzano García, M. Á. Gálvez Moreno, A. Calañas-Continente, Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D, *Nutr Hosp* . 31 (2015) 1449–1451.
- 84 【追 2 5-③】 Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF and Barger-Lux MJ: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 204-10
- 85 【追 2 5-④】 Berlin T, Emtestam L and Björkhem I: Studies on the relationship between vitamin D3 status and urinary excretion of calcium in healthy subjects: Effects of increased levels of 25- hydroxyvitamin D3. *Scand J Clin Lab Invest*, 1986; 46: 723-9
- 86 【追 2 5-⑤】 Fu L1, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE: Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem*, 2009; 42:1174-7
- 87 【追 2 5-⑥】 Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 288-94
- 88 【追 2 5-⑦】 Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R: The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults. *J Nutr*, 2008; 138: 1365-71
- 89 【追 2 5-⑧】 Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA Jr, Scragg R: Monthly high-dose vitamin D3 supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial. *Clin Nutr*, 2019; 38:1581-7
- 90 【追 2 5-⑨】 Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP: Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity, *Ann Intern Med*, 1995; 122(7): 511-3
- 91 【追 2 5-⑩】 Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM. Vitamin D poisoning by table sugar. *Lancet*, 2002; 359:672
- 92 【追 2 5-⑪】 Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS: Acute vitamin D intoxication in a child, *Pediatrics*, 2005; 116: E453-6
- 93 【追 2 5-⑫】 Battista C, Viti R, Minisola S, Chiodini I, Frusciante V, Scillitani A, Carnevale V: Over-supplementation of vitamin D in two patients with primary hyperparathyroidism, *Hormones*, 2013; 12: 598-601
- 94 【追 2 5-⑬】 Kimball S, Vieth R, Self-prescribed high-dose vitamin D₃: effects on biochemical parameters in two men, *Ann Clin Biochem*, 2008; 45: 106-10
- 95 【追 2 5-⑭】 van Amerongen BM, Feron F: Effect of High-Dose Vitamin D₃ Intake on Ambulation, Muscular Pain and Bone Mineral Density in a Woman with Multiple Sclerosis: A 10-Year Longitudinal Case Report, *Int. J. Mol. Sci*, 2012; 13: 13461-83

-
- 96 【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
- 97 【71】 Schmid A, Walther B: Natural vitamin D content in animal products. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 2013; 4:453-462
- 98 【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]
- 99 【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
- 100 【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
- 101 【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_eiyou_chousa.html, 2018 年 2 月アクセス
- 102 【s31】 厚生労働省，令和元年国民健康・栄養調査報告
- 103 【78】 ビタミン D 配合サプリメント製品例，2018 年 10 月