

(案)

添加物評価書

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

令和4年（2022年）4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＞	4
要 約	6
I. 評価対象品目の概要	21
1. 用途	21
2. 名称	21
3. 分子式、分子量	21
4. 性状等	21
5. 安定性	21
(1) 化合物の安定性	21
(2) 食品中での安定性	22
6. 起源又は発見の経緯	22
7. 製造方法等	22
8. 我が国及び諸外国における使用状況	23
(1) 添加物としての我が国における使用状況	23
(2) 添加物としての諸外国における使用状況	23
(3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D ₃ の使用状況	24
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D ₃ の使用状況	26
9. 我が国及び国際機関等における評価	26
(1) 我が国における評価	26
(2) 国際機関等における評価	29
(3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D ₃ の評価	32
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D ₃ の評価	34
10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要	36
II. 安全性に係る知見の概要	38
1. 体内動態	38
(1) 吸収	38
(2) 分布	51
(3) 代謝	57
(4) 排泄	69
(5) 生理作用	71
(6) 医薬品との相互作用	79
(7) 体内動態のまとめ	80
2. ヒトにおける知見	86

(1) 25(OH)D ₃ に係る介入試験	86
(2) 25(OH)D ₃ に係る症例報告等	98
(3) 25(OH)D ₃ に係るヒトにおける知見のまとめ	102
(4) ビタミンDに係るヒトにおける知見	105
3. 毒性	111
(1) 遺伝毒性	111
(2) 急性毒性	111
(3) 反復投与毒性	112
(4) 発がん性	114
(5) 生殖発生毒性	115
(6) アレルゲン性	118
(7) 毒性のまとめ	118
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	120
1. 現在の摂取量	120
(1) 25(OH)D ₃	120
(2) ビタミンD	123
2. 日光ばく露による体内での合成量	123
3. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D ₃ の摂取量	125
(1) 通常の食品形態の食品からの摂取量	125
(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	126
4. 一日摂取量の推計等のまとめ	129
(1) 25(OH)D ₃	129
(2) ビタミンD	130
(3) ビタミンD ₃ の摂取量の 25(OH)D ₃ の摂取量への換算	130
Ⅳ. 食品健康影響評価	133
1. 体内動態	133
2. ヒトにおける知見	134
3. 毒性	134
4. 一日摂取量の推計等	134
5. まとめ	135
<別紙：略称>	143
<参照>	145

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（2019 年 3 月 18 日依頼分）
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（2019 年 3 月 18 日依頼分）
13	2020 年 7 月 2 日	補足資料の接受（2019 年 6 月 28 日依頼分）
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（2020 年 9 月 2 日依頼分）
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	2021 年 8 月 26 日	補足資料の接受（2021 年 7 月 8 日依頼分）
23	2021 年 11 月 4 日	第 17 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
24	同日	補足資料の接受（2021 年 5 月 17 日依頼分）
25	2021 年 12 月 6 日	第 18 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
26	2022 年 2 月 1 日	第 846 回食品安全委員会（報告）
27	2022 年 2 月 2 日から 2022 年 3 月 3 日まで 国民からの意見・情報の募集	
28	2022 年 4 月 14 日 第 19 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ	

29

30 **<食品安全委員会委員名簿>**

（2021 年 6 月 30 日まで）

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

1

2 <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>

(2021 年 9 月 30 日まで)

頭金 正博 (座長)
吉田 宗弘 (座長代理)
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
松井 徹
横田 恵理子

(2021 年 310 月 31 日 までから)

吉田 宗弘 (座長)
松井 徹 (座長代理)
朝倉 敬子
伊吹 裕子
上西 一弘
内山 奈穂子
梅村 隆志
澤田 典絵
高須 伸二
北條 仁
横田 恵理子

3

(2022 年 4 月 1 日から)

吉田 宗弘 (座長)
松井 徹 (座長代理)
朝倉 敬子
伊吹 裕子
上西 一弘
内山 奈穂子
梅村 隆志
澤田 典絵
祖父江 友孝
高須 伸二
北條 仁
横田 恵理子

4

5 <第 10 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿>

6 田中 清 (神戸学院大学栄養学部教授)

7

8 <第 11 回～第 15 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿>

9 林 道夫 (新開発食品専門調査会専門委員)

10 北條 仁 (添加物専門調査会専門委員)

脇 昌子（新開発食品専門調査会専門委員）

＜第 16 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

林 道夫（新開発食品専門調査会専門委員）

北條 仁（添加物専門調査会専門委員）

＜第 17 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

石見 佳子（東京農業大学農生命科学研究所教授）

宇佐見 誠（麻布大学客員教授）

柴田 克己（甲南女子大学医療栄養学部医療栄養学科教授）

祖父江 友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）

瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研
究所栄養疫学・食育研究部長）

頭金 正博（名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野教授）

林 道夫（NTT 東日本関東病院糖尿病・内分泌内科部長）

＜第 18 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

石見 佳子（東京農業大学農生命科学研究所教授）

宇佐見 誠（麻布大学客員教授）

柴田 克己（甲南女子大学医療栄養学部医療栄養学科教授）

祖父江 友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）

瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研
究所栄養疫学・食育研究部長）

頭金 正博（名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野教授）

＜第 19 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

石見 佳子（東京農業大学総合研究所教授）

宇佐見 誠（麻布大学客員教授）

柴田 克己（滋賀県立大学名誉教授）

瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研
究所栄養疫学・食育研究部長）

頭金 正博（名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野教授）

要 約

栄養強化剤を用途とする添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

25-ヒドロキシコレカルシフェロール (25(OH)D₃) は、食品から摂取されるほか、体内でビタミン D₃ から生成される。そこで、本ワーキンググループは、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、25(OH)D₃ の知見に加え、適宜ビタミン D₃ の知見も参照して検討することとした。

25(OH)D₃ 及びビタミン D₃ を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関する試験成績、ヒトにおける知見及び一日摂取量の推計に係るデータを評価に用いた。

1. 体内動態

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、ミセルととも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キ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、脂肪組織などに取り込まれなかったビタミン D₃ は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D₃ となる。紫外線的作用によって皮膚で合成されたビタミン D₃ はビタミン D 結合タンパク質 (DBP) と結合して肝臓に運ばれ、同様に代謝される。なお、25(OH)D₃ は、DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、活性代謝物である 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (1,25(OH)₂D₃) 等に代謝される。

経口で摂取された 25(OH)D₃ は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する。血液中の 25-ヒドロキシカルシフェロール (25(OH)D) のほとんどは、血漿中の DBP に結合している。

ビタミン D₃ の吸収効率は、一般的に 55～99% (平均 78%) であるが、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。一方、経口摂取した 25(OH)D₃ は非常に高い効率 (100%に近い) で吸収される。また、摂取前 (ベースライン) 血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D₃ 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D₃ は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。さらに、ビタミン D₃ の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

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、活性代謝物である 1,25-ジヒドロキシカルシフェロール (1,25(OH)₂D) の濃度は変化しないかあるいは低下する。他の蓄積代謝物によって DBP から置換された血

1 漿中の遊離 1,25(OH)₂D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説もあるが、全
2 体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられて
3 いる。
4

意見・情報 7 のコメント番号①（適宜、抜粋、頁項番号のズレの補正、頁番号の補充、文献番号の表示等しています。以下、同じ。）：

（直上の段落（黄色ハイライト部分）について）

まず前提条件として、特定のアウトカムに対するビタミン D 摂取量の関係では、有害影響の指標とされた高カルシウム血症並びに高カルシウム尿症が発現する摂取量はビタミン D 中毒（1,25(OH)₂D 濃度の低下）が発現する摂取量よりも低いことに留意が必要である。

すなわち高カルシウム血症、高カルシウム尿症を指標としたリスク評価はビタミン D 中毒に対するリスク評価よりもより保守的である。

この記述はⅡ． 2．（3）25(OH)D₃ に係るヒトにおける知見のまとめ、イにも示されているが、「大量に摂取すると」に関する根拠はⅡ． 1．（1）⑦吸収・代謝（ヒト）中 Barger-Lux らによる報告のうちビタミン D₃ を 1,250 μg/日摂取した場合のデータである。またⅡ． 1．（5）②ビタミン D 過剰時のメカニズムで引用されている二つの資料（Jones 2008、IOM 2010）においてもビタミン D 中毒が起こるのは最低でも血清 25(OH)D 濃度が 750 nmol/L (300 ng/mL)を超えた場合、または動物実験において 50,000IU(1250 μg)/kg 体重の投与で血中 25(OH)D 濃度が 1607nmol/L (644 ng/mL)に達し 1,25(OH)₂D 濃度が低下したとまとめている。この摂取量はビタミン D の耐容上限量の 10 倍以上であり、また HOI よりも高い摂取量である。このことからこの記述は本審議の目的として論理的な内容ではない。

事務局より：

指摘された部分の記載は、Ⅱ． 1．（5）生理作用の②の

a． 毒性発現のメカニズム（EFSA Journal（2012））【30】

b． 毒性発現のメカニズム（IOM（2011））【31】

からの引用です。

提出されたコメントを踏まえ、評価書案に追記、修正すべき点があればご指摘ください。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、ビタミン D を大量摂取した場合の体内動態に関して、EFSA Journal（2012）及び IOM（2011）を引用して記載したものであり、修正を要しないと考えます。

柴田専門参考人：

大量という文字の前に「必要量の何倍量という」大量の、という文章があった方がよいとは思いました。しかし、一般的に大量と書くときは、必要量をはるかに超えて、耐容上限量に近づいた値を示していると思います。座長に一任します。

頭金専門参考人：

この記載はあくまでも大量摂取した場合の体内動態について引用して記載したものであり、コメント番号①にある耐用上限量や HOI との関係については述べていない。体内動態の記述としては論理的であり、「この記述は本審議の目的として論理的な内容ではない。」との指摘はあたらない。

1

意見・情報 7 のコメント番号②：

「全体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられている。」について

Ⅱ． 2．（１）25(OH)D₃ に係る介入試験の評価と矛盾。評価対象となった全試験に関して本ワーキンググループは、本試験において、ヒトにおける影響の分類 1 から 7 のうち 3 以上の変化はないと判断している。すなわち人における影響で分類 2 までの影響が想定される。なおこの評価におけるヒト試験では最高で 50 µg／日を摂取している。

事務局より：

指摘された部分の記載は、Ⅱ． 1．（５）② b． 毒性発現のメカニズム（IOM（2011））【31】からの引用です。

提出されたコメントを踏まえ、評価書案に追記、修正すべき点はございますでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、25(OH)D 及びビタミン D の体内動態に関して、IOM（2011）を引用して記載したものであり、修正を要しないと考えます。

柴田専門参考人：

引用しただけですから、むしろ修正したらいけないと思います。

頭金専門参考人：

大量摂取させた場合の毒性メカニズムの可能性について引用したものであり、「ヒトにおける知見」での評価とは異なる視点で評価している。

乳児、小児及び妊婦に $25(\text{OH})\text{D}_3$ を摂取させた体内動態に関する知見は提出されていない。

2. ヒトにおける知見

$25(\text{OH})\text{D}_3$ の摂取によるヒトへの有害影響の指標（エンドポイント）としては、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

意見・情報7のコメント番号③：

（直上の段落及び直下の段落の黄色ハイライト部分について）

記述にあるように指標、および指標に対して安全と判断できる定量的な結論が示されている。しかしながらこの点が要約の「5. まとめ」に含まれていないのは不適切である。

事務局より：

「要約」の「2. ヒトにおける知見」に記載の内容を「5. まとめ」の項にも記載すべきとのコメントです。

提出されたコメントを踏まえ、評価書案に追記、修正すべき点はございますでしょうか。

本WGの回答は、次の案でいかがでしょうか。

本WGの回答（案）：ご指摘の記載は、既に「要約」の「2. ヒトにおける知見」の項に記載されています。本ワーキンググループは、「要約」の「5. まとめ」の項にご指摘の記載を重疊的に記載する必要はないと判断しました。

柴田専門参考人：

良いと思います。

$25(\text{OH})\text{D}_3$ を1日当たり $5\sim 50\ \mu\text{g}$ ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかったが、血清 $25(\text{OH})\text{D}_2$ 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ 濃度の上昇が認められた血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の上昇が認められ、また、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇が認められる場合もあった。

意見・情報 7 のコメント番号④：

(直上の段落の赤下線部分について)

誤解を招く記述である。「 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を 1 日当たり $5\sim 50\ \mu\text{g}$ ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかった」で文章を区切り「血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇が認められた。」とするべきである。

また、「血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇が認められた。」部分の意図が不明なのでこれを明確にする必要がある。上昇が認められたということは前述の「ビタミン D を大量に摂取する」という記述に準ずると大量摂取ではないということになり、「なかったが」という逆説で二つの項を繋げるのは前述の記述と矛盾する。

事務局より：

当該記載は、Ⅱ． 2． (3) $25(\text{OH})\text{D}_3$ に係るヒトにおける知見のまとめ に記載の内容です。

提出されたコメントを踏まえ、評価書案に追記、修正すべき点はございますでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：ご指摘の記載は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ をヒトに摂取させた際に血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇が認められたとの知見を記載したものであり、ビタミン D を摂取させた知見に係るものではなく、修正を要しないと考えます。

柴田専門参考人：

$25(\text{OH})\text{D}_3$ を 1 日当たり $5\sim 50\ \mu\text{g}$ ヒトに摂取させた知見を確認したところ、血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇が認められたが、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかった。

とした方がよいように思えました。

松井専門委員：

意見提出者の意図は分かりませんが、「 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与では $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度上昇によって有害影響が生じる」ことが示唆されていると感じたのかもしれませんが、ビタミン D 過剰では「血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度は上昇、 $1,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) 濃度は変化しないかあるいは低下」ですが、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与では「血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 又は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇」となって

います。正確には25(OH)D₃投与では「血清25(OH)D₃は上昇し、1,25(OH)₂D₃濃度の上昇が認められる場合もある」だと思います。ご確認ください。

事務局より：

25(OH)D₃に係る介入試験において、25(OH)D₃投与群の投与後の血清25(OH)D₃濃度及び血清1,25(OH)₂D₃濃度は下表のとおりです。

Ⅱ． 2． (1)	25(OH)D ₃ 投与群	
	血清 25(OH)D ₃ 濃度	血清 1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度
① a. Cashman ら (2012) 【54】	用量に合わせて有意に増加 (プラセボ、投与前比較)	(測定なし)
b. 社内資料 (伊藤 (2016)) 【43】	有意に増加 (投与開始前比較)	有意に増加 (投与開始前比較)
c. 社内資料 (清水及び伊藤 (2017)) 【44】	有意に増加 (プラセボ、投与開始前比較)	有意に増加 (プラセボ、投与開始前比較)
② a. Shieh ら (2017) 【51】	有意に増加 (投与開始前と比較)	有意差なし (投与開始前と比較)
b. Bischoff-Ferrari ら (2012)、Jetter ら (2014) 【50】 【55】	有意に増加 (投与開始前、ビタミン D 群と比較)	有意に増加 (投与開始前と比較)
c. Vaes ら (2018) 【追 2 1-③】	投与用量に合わせて有意に増加 (投与開始前と比較)	増加はあるが投与量との相関なし (有意差なし) (投与開始前と比較)
d. Navarro-Valverde ら (2016) 【53】	用量に合わせ有意に上昇 (ベースライン値と比較)	(測定なし)
e. DSM 社社内資料 (Kunz ら (2016)) 【追 3-d】	投与用量に合わせ有意に増加 (ベースライン値と比較)	基準値の範囲内
f. Barger-Lux ら (1998) 【52】	有意に増加 (ベースライン値と比較)	有意差なし (ベースライン値と比較)
③ a. Peacock ら (2000) 【56】	二倍ほどに増加、有意差検定なし (プラセボ比較)	有意な変動なし (プラセボ比較)

ご意見を踏まえ、本 WG の回答は、次の修正案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（修正案）：ご指摘の記載のうち、「血清 25(OH)D₃ 又は 1,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇が認められた。」を「血清 25(OH)D₃ の上昇が認められ、また、1,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇が認められる場合もあった。」に修正いたします。その余については、ご指摘の記載は、25(OH)D₃ をヒトに摂取させた際に血清 25(OH)D₃ 又は 1,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇が認められたとの知見を記載したものであり、ビタミン D を摂取させた知見に係るものではなく、修正を要しないと考えます。

25(OH)D₃ をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としていること、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えた。

意見・情報 7 のコメント番号⑤：

（直上の段落の黄色ハイライト部分について）

事務局より：

意見・情報 7 のコメント番号⑤のご意見の対象は、直上の段落の黄色ハイライト部分ですが、この黄色ハイライト部分の記載は、Ⅱ． 2．（3）25(OH)D₃ に係るヒトにおける知見のまとめ のイの記載からの引用ですので、Ⅱ． 2．（3）イをご覧ください、ご検討をお願いします。

意見・情報 7 のコメント番号⑥：

「安全性評価のためには被験者数が少ないこと」に関しては、評価に用いられた介入試験はビタミン D₃ と 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの血清 25(OH)D 濃度に与える影響を比較した試験であることに留意する必要がある。すなわちこれらの介入試験の目的はすでにビタミン D₃ の投与によって確立された血清 25(OH)D 濃度を指標とする安全性に対してビタミン D₃ を対照群とした比較を行うことであり、新規成分の安全性試験とはすでにある知見の質、量が異なることを踏まえて評価されるべきである。このことから被験者数に関する該当記述は不適當であり削除されるべきである。

事務局より：

提出されたコメントを踏まえ、評価書案に追記、修正すべき点はございますでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本WGの回答（案）：本ワーキンググループは、25(OH)D₃のエンドポイントとしては、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断し、25(OH)D₃をヒトに摂取させた知見で提出されたものを食品健康影響評価に供しましたが、それらは安全性評価のためには被験者数が少ないと判断しました。

柴田専門参考人：

良いと思います。

祖父江専門委員：

回答として以下はどうでしょうか。

ヒトを対象とする介入試験の主目的は、投与物質の有効性の検討であり、有効性について被験者数が設定されます。投与物質の安全性については、事前情報で安全が確保される範囲の用量が設定される（倫理審査の段階で必須の情報である）ので、介入試験の目的が安全性の確認であることはありません。頻度の低い有害事象については、有効性を検討するための介入試験では検討できないため、「安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えた。」との記述は、適切と考えます。

事務局より：

祖父江専門委員のご意見を踏まえ、本WGの回答は、次の修正案でいかがでしょうか。

本WGの回答（修正案）：ヒトを対象とする介入試験の主目的は、投与物質の有効性の検討であり、有効性について被験者数が設定されます。投与物質の安全性については、事前情報で安全が確保される範囲の用量が設定される（倫理審査の段階で必須の情報である）ので、頻度の低い有害事象については、有効性を検討するための介入試験では検討できず、「安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えた。」との記述は、適切と考えます。

症例報告としては、海外において医薬品として使用された 25(OH)D₃ 製剤に起因する高カルシウム血症、ビタミン D 過剰症等が報告されている。

乳児、小児及び妊婦については、評価に用いることができる 25(OH)D₃ を摂取させた知見は提出されていない。

意見・情報7のコメント番号⑦：

(直上の段落の黄色ハイライト部分について)

平均9才の子供を対象した投与試験(Docioら(1998))【追3 1-④】及び小児を含む平均13.8才(5~30才)の嚢胞性線維症の患者を対象とした資料(Bianchiら(2013))【追3 1-⑤】を提出しており、事実と反する記載である。特にBianchiらの試験では、嚢胞性線維症の患者を対象としたものであるが最長3年に亘り15~35 µg/日の25(OH)D₃の投与を行っている。

事務局より：

指摘のか所は、指定等要請者の【補足資料(1)】における「…乳児、小児、(中略)については、25(OH)D₃を投与した資料は入手出来ませんでした」との説明に基づき記載しています。(【補足資料(1)】の2.の回答参照)

今般、提出されたコメント番号⑦で述べられている資料は、【補足資料(3)】の1. 豪TGAにおいて補完薬用新規成分として収載された25(OH)D₃の安全性に係る資料として提出されていたものです。(【補足資料(3)】の1.のDSM回答の(1)参照)

Docioら(1998)【追3 1-④】については、投与は40 µg/日の1用量のみ。3月、10月の2回、1回7日間投与したというもの。また、Bianchiら(2013)【追3 1-⑤】については、嚢胞性線維症患者を対象とし、アレンドロン酸及びプラセボについて24か月間の長期投与による骨密度比較、有効性の検証であり、血中25(OH)濃度は定期的に測定され、一定に保たれたという旨の簡単な既述があるのみです。なお、この文献のappendixは提出されておられません。

評価書への記載の可否についてご意見をお願いします。本WGの回答については、これら文献の評価書への記載の可否の検討結果を踏まえて作成します。

参考：提出コメントで挙げられている資料の概要

➤ Docioら(1998)【追3 1-④】

成長期の骨量増加に望ましいと考えられる25(OH)Dレベル決定することを目的とした試験。7~10歳の子供21名(男子12名、女子9名)に7日間連続で25(OH)Dの40 µg サプリメントを投与し、血清中25(OH)D、1,25(OH)D₂及びPTH濃度を測定した。基礎25(OH)Dレベルとサプリメント投与による、血清1,25(OH)₂D及びPTHには逆相関があり、25(OH)Dの基礎レベルが20 ng/mL未満の場合、サプリメントは血清1,25(OH)₂Dの増加を誘発した。基礎25(OH)Dが10~12 ng/mL未満の場合、サプリメントによって血清PTHも低下した。一方、3月に調査された43人の正常な子供の25(OH)Dの最低血清レベルは13 ng/mLであった。これらの結果は、子供における25(OH)Dの望ましいレベルの下限が12から20ng/mLの間のどこ

かにあることを示唆した。しかし、10月に調査された51人の正常な子供たちの31%は12 ng/mL未満のレベルであり、80%は20 ng/mL未満のレベルであった。これらの子供たちは、ビタミンDの生物学的利用能が最適ではない可能性が高く、適切なピーク骨量の達成を妨げる可能性がある。一年を通してこれらのレベルを維持するためには経口ビタミンD補給を検討する必要がある。

➤ Bianchi ら (2013) 【追3 1-⑤】

第一段階（観察期間）として、嚢胞性線維症患者（171名：男性87名、女性84名。年齢層は5～18歳が151名、18～30歳が20名、平均年齢13.8歳）に十分なカルシウム及びカルシフェジオール（25(OH)D₃）を体重20 kg未満は15 µg/日、20～30 kgは25 µg/日、30 kg以上は35 µg/日処方した。ビタミンDサプリメント（400 IU/日）は中止した。12か月の観察期間の後、骨塩量がベースラインから5%以上増加した患者（43例）を除く128名（骨粗鬆症治療薬アレンドロン酸投与群65名（5～30歳、平均13.5歳）、プラセボ群63名（5～30歳、平均13.2歳））が第二段階（二重盲検無作為化比較試験）の対象となった。

血清及び尿中のカルシウムとリン酸は試験期間中正常であった（appendix）。観察期間中に5人の患者がカルシウム尿増加（7.24 mmol/日又は0.095 mmol/kg/日）を1回認めたが、カルシフェジオール投与中止後2週間以内に回復した。24か月後の平均血清カルシウム濃度は、両投与群とも12か月後と有意差はなかった（appendix）。尿中カルシウムはアレンドロン酸でわずかに減少を示した（p=0.045；appendix）。血清25(OH)D濃度はベースラインで最も低く、43人が49.2 nmol/L未満、128人が49.2～79.9 nmol/Lの間であった。カルシフェジオール投与後、全ての患者の25(OH)D濃度は12か月までに正常値に戻り、24か月までその状態を維持した（appendix）。1,25(OH)₂D濃度は変化しなかった（appendix）。

朝倉専門委員：

【追3 1-④】は、21名の小児、25(OH)Dの40 µg、7日間の投与のみで、文献の存在を記述してもよいかもしれないが、この論文だけから適切な投与量（あるいは投与上限量を決め得る指標）を同定するのは困難。

【追3 1-⑤】は、嚢胞性線維症の患者が対象であり、消化機能が正常でない可能性が高いので、やはり何らかの値の設定に使用できるといった報告ではないと考えられる。

松井専門委員：

【追3 1-④】は投与期間が短いので、定常状態に達していないと考えられ

ます。

【追3 1-⑤】小児は食事摂取基準ですと1～17歳となっていると思います。10%以上が18～30歳です。本文中には5～18歳のデータが示されていないので、厳密な小児の試験とは言えません。

「小児に25(OH)D₃を摂取させた知見は提出されていない。」とは言いにくいので、採用しなかった理由をこの脚注に示すか、体内動態の知見で参考資料として示すかのどちらかが良いでしょう。

事務局より：

評価書の記載を修正する（評価書のほかのか所にある同様の記載がもあわせて修正します。）とともに、「評価に用いることができるものは提出されていない。」に脚注をもって次のとおり説明を付してはいかがでしょうか。

脚注（案）：指定等要請者が小児に25(OH)D₃を摂取させた知見としている Docio ら（1998）【追3 1-④】については、25(OH)D₃を1用量、7日間投与したというものであり、また、Bianchi ら（2013）【追3 1-⑤】については、嚢胞性線維症の患者が対象であることに加え、被験者の1割以上を18～30歳の者が占めており小児を対象とした試験とは言えないこと、また、5～18歳の被験者に係るデータが示されていないことから、これらは小児における評価に用いることはできないと判断した。

本WGの回答は、次の案でいかがでしょうか。

本WGの回答（案）：ご意見を踏まえ、「乳児、小児及び妊婦に25(OH)D₃を摂取させた知見は提出されていない。」を「乳児、小児及び妊婦については、評価に用いることができる知見は提出されていない。」に修正するとともに、評価に用いることができるものは提出されていないと判断した理由を付すこととしました。

1

2 3. 毒性

3 遺伝毒性は認められないと判断した。

4 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の最高用量で
5 ある120 µg/kg 体重/日と判断した。

6 生殖毒性については、ラット生殖毒性試験において、いずれの用量でも親動物、
7 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
8 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
9 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、作用機序は不明であるものの、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ていることもあり、よりヒトに対する安全性について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は、25(OH)D₃ の最小の NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

4. 一日摂取量の推計等

意見・情報 7 のコメント番号⑧：

誤解を避けるため「一日最大摂取量の推計等」とするべきである。

事務局より：

見出しの「一日摂取量の推計等」を「一日最大摂取量の推計等」とすべきというご意見です。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：例えば、25(OH)D₃ を含有する食品や、本品目の使用対象食品の摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量を用いて推定しており、これは最大摂取量とは異なると考えられるため、現在の見出しは妥当なものであると考えます。

柴田専門参考人：

最大をいれても良いのではと思いました。

一日摂取量の推計等について、1 歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から検討を行わなかった。

25(OH)D₃ はビタミン D₃ の代謝物である。そこで、ビタミン D₃ の摂取量（日光ばく露により体内で合成されるものを含む。）についても併せて推計を行った。

25(OH)D₃ の現在の摂取量は、1.33 µg/人/日と推計した。

本品目由来の 25(OH)D₃ の摂取量は、通常の食品形態の食品からは 7.39 µg/人/日、また、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からは 300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し 15 µg/人/日と推計された。

以上を合計し、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準が策定された場合の 25(OH)D₃ の摂取量は、23.7 µg/人/日と推計した。

1 ビタミン D の食事からの摂取量は 11.2 µg/人/日、日光ばく露による体内でのビ
2 タミン D₃ の生成は 21.5 µg/人/日であり、これらを合計してビタミン D の現在の
3 摂取量を 32.7 µg/人/日と推計した。

4 摂取したビタミン D₃ が一定の変換効率で血清 25(OH)D₃ 濃度を上昇させると
5 はいえず、ビタミン D₃ の摂取量を 25(OH)D₃ の摂取量に換算することはできな
6 いと考えた。

7 8 5. まとめ 9

意見・情報 7 のコメント番号⑨：

項目の冒頭にエンドポイントに関する記述、「25(OH)D₃ を 1 日当たり 5～50 µg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかった」を含めるべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、既に「要約」の「2. ヒトにおける知見」の項に記載されています。本ワーキンググループは、「要約」の「5. まとめ」の項にご指摘の記載を重疊的に記載する必要はないと判断しました。

柴田専門参考人：

案で良いと思いました。

10
11 多量のビタミン D 摂取を続けると、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰
12 化障害などが起こることが知られている。そして、25(OH)D の蓄積がビタミン
13 D 中毒を引き起こす重要な要因であるという知見は、留意すべきと考えた。
14 25(OH)D₃ は、ビタミン D₃ から体内で生成される。したがって、25(OH)D₃ を多
15 量に摂取すれば、ビタミン D 過剰症と同様の症状を呈するものと考えられる。現
16 に、医薬品としてではあるが、25(OH)D₃ の使用による高カルシウム血症等のビ
17 タミン D 過剰症が海外において報告されている。

18 一方で、体内動態についてビタミン D₃ と 25(OH)D₃ を比べると、吸収及び分
19 布に差違が認められる。また、摂取したビタミン D₃ が一定の変換効率で血清
20 25(OH)D₃ 濃度を上昇させるとはいえない。

21 一日摂取量の推計について、ビタミン D₃ 摂取量を 25(OH)D₃ 摂取量に換算す
22 ることはできないと考えたが、25(OH)D₃ はビタミン D₃ から体内で生成されるた

1 め、25(OH)D₃の摂取量のみならずビタミン D₃の摂取量についても考慮する必要
2 があると考えた。

3 25(OH)D₃をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足し
4 ていない者を対象としている。仮にビタミン D₃ 摂取量を 25(OH)D₃ 摂取量に換
5 算することができれば、ビタミン D の欠乏・不足の程度に応じて 25(OH)D₃ の摂
6 取量から当該欠乏・不足分の 25(OH)D₃ 相当量を差し引くことにより、
7 25(OH)D₃ の実質的摂取量を求めることができることとなると考えられる。しか
8 し、その換算はできないため、これらの知見において毒性が見られなかった用量
9 と 25(OH)D₃ 推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。

10 使用基準策定後の 25(OH)D₃ の一日摂取量は、23.7 µg/人/日であり、このうち、
11 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は 300 mg の重量のサ
12 プリメントを摂取するとの想定の下 15 µg/人/日と推計した。しかしながら、サプ
13 リメントであれば、健康になりたい人や健康を維持したい人、また、より良い健
14 康状態を望む人は、より多量に、高頻度に摂取するおそれがあると考えられる。
15 添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、その使用基準案の
16 とおり、25(OH)D₃ 自体を栄養強化剤としてカプセル・錠剤等通常の食品形態で
17 ない食品に使用するものであることを踏まえると、より多量に、高頻度に摂取す
18 るおそれは同様にあると考えられる。

19 本ワーキンググループは、25(OH)D の蓄積が高カルシウム血症、腎障害、軟
20 組織の石灰化障害などビタミン D 中毒の重要な要因であるとの知見にも留意し、
21 より多量に、高頻度に摂取するおそれを回避するには、リスク管理機関において、
22 使用基準（案）を含むリスク管理措置について改めて検討する必要があると考え
23 た。

24 本ワーキンググループは、ウサギ発生毒性試験の結果は留意する必要があると
25 考えられること、また、25(OH)D₃ が海外では医薬品として用いられており、妊
26 婦に対しては有益性がリスクを上回るときに使用すること等とされていることも
27 踏まえ、リスク管理機関において、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)D₃ を摂取す
28 ることに関するリスク管理措置を検討する必要があると考えた。

意見・情報7のコメント番号⑩：

(直上の段落の黄色ハイライト部分について)

妊婦に対しては有益性がリスクを上回るときに使用することに関しては、海
外で販売されている医薬品の添付文書を参照している(I. 8. (3) 医薬品等
の有効成分としての 25(OH)D₃ の使用状況、表 1：医薬品の概要)。一方でこの
医薬品が販売されている欧州では、ESFA において本品が novel food として
「栄養目的で食品サプリメントに添加した場合、10 µg/日までの使用量の下
で、11 歳以上の小児と、妊娠中及び授乳中の女性を含む成人に対して安全であ

る。」との評価を受けている（I. 9. (2) ③欧州における評価）。

医薬品販売会社の添付文書の提起のみを参照・言及し、欧州の安全性評価機関の評価を考慮せず、結論付けている理由を明確にして頂きたい。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：本ワーキンググループは、ご指摘の EFSA が公表した novel food としての 25(OH)D₃に係る科学的意見書（2021）において、妊娠中の女性を含む成人に対して安全とされており、これが、10 µg/日までの使用量といった条件の下であることを確認の上で、食品健康影響評価を行いました。なお、欧州における当該 novel food と添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」とは、リスク管理措置の内容が異なっているものと考えています。

柴田専門参考人：

リスク管理措置の内容が異なっている、ので仕方がないでしょうね。このままでよいのではと思いました。

1
2
3 以上のとおり、25(OH)D₃は、現に食事から摂取され、また、ビタミン D₃から
4 体内で生成されるものであるが、本ワーキンググループは、栄養成分関連添加物
5 としてこれを使用することについては、現時点では懸念があると考えた。

6
7 ビタミン D の食事摂取基準（食事による栄養摂取量の基準（平成 27 年厚生労
8 働省告示第 199 号）別表第 8）で示される耐容上限量は、成人と乳児とではエン
9 ドポイントを異にする知見を基にそれぞれ定められている。そうすると、ビタミ
10 ン D₃ から体内で生成される 25(OH)D₃ については、乳児及び小児といった特定
11 の集団における評価が特に必要と考えられる。しかしながら、25(OH)D₃ を乳児
12 及び小児が摂取した場合の[評価に用いることができる](#)知見は提出されていない。

13 以上のことから、本ワーキンググループは、乳児及び小児における 25(OH)D₃
14 の健康に及ぼす影響を評価することはできないと判断した。
15

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤（参照1）

2. 名称

和名：25-ヒドロキシコレカルシフェロール水和物（参照 1、2）

英名：25-hydroxycholecalciferol monohydrate（参照3）

calcifediol monohydrate（参照4）

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

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

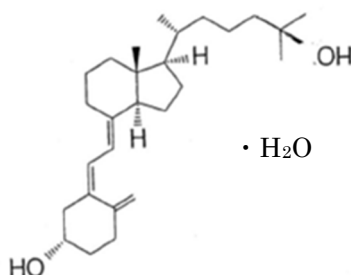
3. 分子式、分子量

25-ヒドロキシコレカルシフェロール水和物

分子式：C₂₇H₄₄O₂・H₂O（参照 3）

分子量：418.66（参照 4）

構造式：



（参照 3、5）

4. 性状等

今般、厚生労働省に 25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25(OH)D₃）¹の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）の成分規格案では、含量として「94.0%以上」、性状として「本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においが無い。」とされている。（参照 1）

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±2℃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±2℃の条件で

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

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）

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）

（2）食品中での安定性

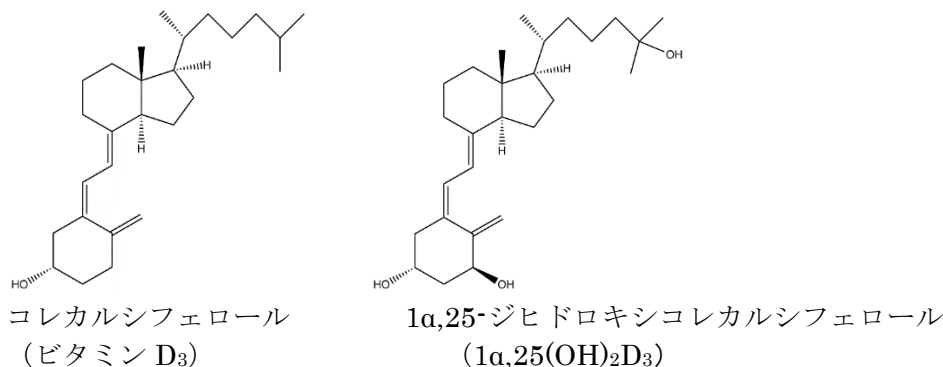
25(OH)D₃ を市販ヨーグルトへ添加・混合し、5℃の条件で 10 日間（賞味期限+7 日間）冷蔵保管する試験において、10 日後の 25(OH)D₃ の残存率は、平均 98.9%であった。（参照7）

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²。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、1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（1α,25(OH)₂D₃）が単離、同定された³。（参照8、9）

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）

図 1 ビタミン D₃ 及び 1α,25(OH)₂D₃ の構造式



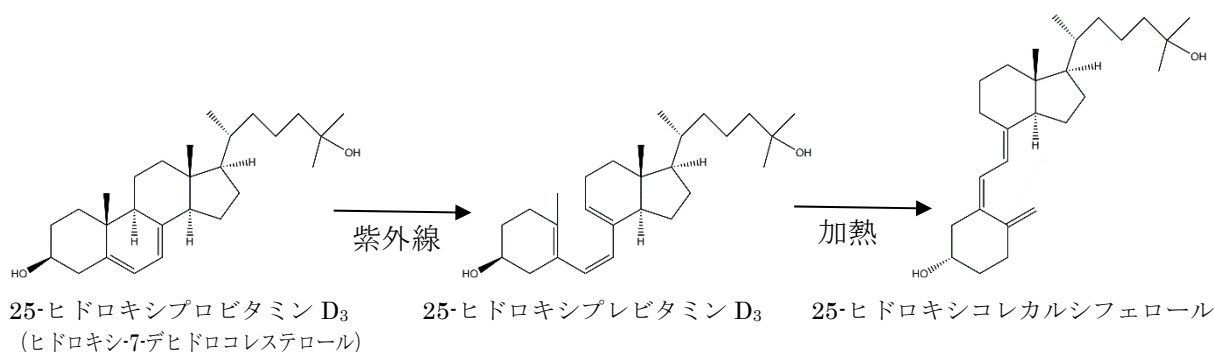
7. 製造方法等

指定等要請者は、25-ヒドロキシプロビタミン D₃（ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール）に紫外線を照射し、生成する 25-ヒドロキシプレビタミン 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、結晶を精製し、製造するとしている（図 2）。（参照10）

² 本評価書において、以降、「ビタミン D」は「ビタミン D₂ 及びビタミン D₃」を指す。

³ 我が国において、1α,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。

図2 25(OH)D₃の製造方法



8. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 添加物としての我が国における使用状況

① 25(OH)D₃

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。

② ビタミンD

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、使用基準は設定されていない。(参照11)

なお、食事による栄養摂取量の基準において、ビタミンDの食事摂取基準(目安量、耐受上限量)が規定されている(参照12)。また、食品表示基準(平成27年内閣府令第10号)において、栄養機能食品の表示、1日当たりの摂取目安量に含まれる栄養成分量等が規定されている。

(2) 添加物としての諸外国における使用状況

① コーデックス委員会

a. 25(OH)D₃

25(OH)D₃は、食品添加物に関するコーデックス一般規格(GSFA)に収載されていない。(参照13)

b. ビタミンD

GSFAにおいて、栄養素は食品添加物の定義に該当せず、対象とされていない。(参照13、14)

② 米国における使用状況

a. 25(OH)D₃

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ていない。(参照1、15)

1
2 **b. ビタミン D**

3 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
4 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
5 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
6 とする乳製品代替品等に、ビタミン D₃ をカルシウム強化果実ジュース、食
7 事代替バー及びチーズ等にそれぞれ添加することが認められている。（参照
8 15、16）

9
10 **③ 欧州連合（EU）における使用状況**

11 **a. 25(OH)D₃**

12 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
13 められていない。（参照 1）

14
15 **b. ビタミン D**

16 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
17 い。（参照17）

18
19 **④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況**

20 **a. 25(OH)D₃**

21 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は、食品添加物として使用が認められ
22 ていない。（参照 1、18、19）

23
24 **b. ビタミン D**

25 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
26 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
27 使用量が設定されている。（参照 19、20）

28
29 **（3）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D₃ の使用状況**

30 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。

31 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
32 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
33 品の審査報告書（FDA CDER（2016））によれば、25(OH)D₃ 速放製剤（販売
34 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
35 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、
36 21、22）【19、追 1-a-③、追 1-a-④】

37 RAYALDEE は 2018 年にカナダにおいて承認されている。（参照23）【追 1-
38 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)
 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24、25、26)
 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)	用法・用量 (抄)	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 ・骨粗鬆症治療の補助剤 ・吸収不良症候群患者 ・腎性骨異栄養症 ・コルチコステロイド薬治療によ って誘発された骨の障害	月に 1 回 1 カプセル (266 µg)	妊娠中又は授乳中 には使用しないこ と。
Hidroferol 0.1 mg/mL (経口液剤)	スペイン	成人： ・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 痙攣薬によって誘発される骨疾 患 ・腎不全における腎性骨異栄養症 又は低カルシウム血症 小児： ・ビタミン D 欠乏症 ・欠乏性くる病、抵抗性くる病	成人： ビタミン D 欠乏症：4 ～12 µg/日 小児： ビタミン D 欠乏症：4 µg/日	・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。

製品名 (剤型)	承認国	効能・効果（抄）	用法・用量 (抄)	備考 ^{注1)}
Dédrogyl 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	<u>成人：</u> ・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 <u>小児：</u> ・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D抵抗性くる病 ・腎性骨異栄養症及び長期の血液透析 ・コルチコステロイド療法による低カルシウム血症、特発性副甲状腺機能低下症、抗けいれん薬による低カルシウム血症	<u>成人：</u> ^{注3)} 初回に 50～125 µg/日投与し、検査結果に応じ増量。 <u>小児：</u> ^{注3)} 低カルシウム血症を伴うビタミンD 欠乏性くる病：20～50 µg/日	・妊娠中は、高用量を処方しない。 ・授乳中は服用しない。

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

注2) 承認国により、製品名が異なる。

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

さらに、オーストラリアでは、25(OH)D₃ は、2019 年に補完薬 (Complementary Medicines) 用新規成分として収載され、2021 年に補完薬として販売が開始された。(参照27、28、29)

(4) 飼料添加物としての 25(OH)D₃ の使用状況

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、30、31、32)

9. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

① 25(OH)D₃

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。

② ビタミンD

令和元年に公表された、日本人の食事摂取基準（2020 年版）「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。

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

高カルシウム血症を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）⁵を 2.5 として、成人（18 歳以上）の UL を 100 µg/日としている。また、1,250 µg/日の摂取で高カルシウム血症を来した症例報告（Schwartzman ら（1987）、Davies ら（1978））があり、これを LOAEL とし、UF を 10 とし、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/日は妥当と考えられたとしている。

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

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 歳の UL（100 µg/日）と乳児の UL（25 µg/日）との間を、参照体重を用いて体重比から外挿し、計算は男女別に行い、それぞれの年齢区分について、男女において数値が少ない方の値を採用している。

乳児に対して出生後 6 日間、平均 44 µg/日を摂取させ、その後 6 か月間における成長を観察した研究（Fomon ら（1966））において、成長の遅れは観察されなかったとの結果を基に、IOM（2011）では、44 µg/日を NOAEL とし、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、乳児（0～11 か月）の UL を 25 µg/日としている。

妊婦に対して 100 µg/日まで摂取させた介入研究において高カルシウム血症を含む健康障害が認められなかったこと（Hollis ら（2011））、また特に妊婦・授乳婦に高カルシウム血症発症リスクが高いという報告がないことから、妊婦・授乳婦における UL を 100 µg/日としている。（参照33）【s29】

意見・情報 7 のコメント番号⑪：
（上記黄色ハイライト部分について）

⁴ 日本人の食事摂取基準（2020 年版）「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。

⁵ 日本人の食事摂取基準（2020 年版）「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。

これら 3 つの記述に関して誤解を避けるため経口摂取と明記するべき。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、本評価書案に記載しているとおおり、日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書【s29】を引用したものです。「経口摂取」との記載がなくても誤解を生じないと考えます。

柴田専門参考人：

経口摂取と記載しても良いのではと思います。

なお、日本人の食事摂取基準や諸外国で示されたビタミン D の UL は表 2 のとおりである。（参照 33、36、39、42）

表 2 ビタミン D の耐容上限量（UL）（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）

	日本人の食事摂取基準（2020年版） 注	米国 IOM（2011）	欧州 EFSA（2017）・EFSA（2018）	オーストラリア NHMRC・ニュージーランド MoC（2006）	
0～5（月）	25	25	25	25	
6～11（月）		38	35		
1～2（歳）	20	63	50	80	
3（歳）	30				75
4～7（歳）		40			
8（歳）	100				100
9（歳）					
10（歳）		60			
11（歳）					
12～14（歳）			80		
15～17（歳）			90		
18 以上（歳）	100				
妊婦	100	100	100	80	
授乳婦	100	100	100	80	

注) 「日照により皮膚でビタミン D が産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴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。」とされている。

意見・情報 7 のコメント番号⑫：

（上表の注）の黄色ハイライト部分について）

この表の注は、「不足」に焦点を当てた日本人の食事摂取基準において目安量を設定する際の注であり耐容上限量の議論には不適切である。日本人の食事摂取基準では日光曝露によるビタミン D 過剰症は起こらないという報告もあることから「日照によるビタミン D 過剰症は起こらない」と記述がある。削除すべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の「注」の記載は、日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書に記載のビタミン D の食事摂取基準（目安量及び耐容上限量）の表の見出しに付されたものですので、そのことが明確となるように修正しました。

柴田専門参考人：

これで良いと思います。

4 (2) 国際機関等における評価

5 ① JECFA における評価

6 a. 25(OH)D₃

7 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、25(OH)D₃ に
8 ついての評価は行われていない。（参照 34）

10 b. ビタミン D

11 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
12 35）

14 ② 米国における評価

15 a. 25(OH)D₃

16 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
17 行われていない。（参照 1）

19 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る報告を考慮し、約 125~150 nmol/L (50~60 ng/mL) を超えるべきではないとしている。125 µg/人/日のビタミン D₃ を約 20 週間摂取させた試験 (Heaney ら (2003)) において血清 25(OH)D 濃度が 100~150 nmol/L (40~60 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確実性を考慮して、成人における UL を 100 µg/日と設定している。

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

乳児について、高カルシウム血症及び成長遅延をエンドポイントとしている。乳児に平均 44.38 µg/日のビタミン D₃ を摂取させ、6 か月間観察する試験 (Fomon ら (1966)) において、成長遅延が観察されなかったことから、NOAEL を 45 µg/日と設定し、出生後のビタミン D 補給の状況を考慮し、当該 NOAEL に 0.5 を乗じた値を基に、0~6 か月児における UL を 25 µg/日としている。また、身体の成長による許容量の増加を考慮して 6~12 か月児における UL を 38 µg/日としている。

小児及び若年層について、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、成長に伴い許容量が増加するという考えから、成人の UL を基に、1~3 歳及び 4~8 歳の UL を 63 µg/日及び 75 µg/日と設定している。9~18 歳の UL は成人と同じとしている。(参照36)

③ 欧州における評価

a. 25(OH)D₃

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

2021 年、EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA パネル) は、novel food としての 25(OH)D₃ に係る科学的意見書を公表した。その概要は以下のとおり。

慢性毒性、発がん性及び生殖毒性の試験結果は提出されていない。栄養目

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 的で食品サプリメントに添加した場合、10 µg/日までの使用量の下で、11 歳
2 以上の小児と、妊娠中及び授乳中の女性を含む成人に対して安全である。小
3 児（3～10 歳）については、バイオアベイラビリティ及び安全性に関するデ
4 ータが提出されておらず、また、摂取量についての理論的な計算として
5 25(OH)D₃をビタミン D に変換するための係数 5 を使用した複合的な摂取量
6 の推定値は、ビタミン D の UL に近いとして、5 µg/日までの使用量におけ
7 る安全性について結論を出すことができなかった。（参照37）

8 9 b. ビタミン D

10 ア 2012 年、EFSA の NDA パネルは、高カルシウム血症をエンドポイント
11 として疫学調査を再評価している。健康な男性にビタミン D₃ を 8 週間摂
12 取させた試験（Barger-Lux ら（1998））及び約 5 か月間摂取させた試験
13 （Heaney ら（2003））の結果に基づき、234 又は 275 µg/日を上限とする
14 摂取量で高カルシウム血症が認められなかったことからビタミン D の
15 NOAEL を 250 µg/日としている。長期間摂取によるビタミン D の有害影
16 響に対して、試験集団の感受性が多様である可能性や、最小限の太陽光ば
17 く露の状況で少数の健常男性を対象とした短期間の 2 試験の結果のみから
18 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、
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 の UL を維持している。

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 UL を設定している。（参照38）

31 2018 年、EFSA NDA パネルは、高カルシウム尿症、高カルシウム血症、
32 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
33 ミン D の UL（EFSA（2012））を再評価している。評価に用いた知見で
34 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、
35 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
36 度が高濃度であってもそれ自体は健康への悪影響を招くものではないが、
37 代替エンドポイントとして考えられるとしている。メタ回帰分析から得ら
38 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 (80 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39)

イ 2003 年、英国ビタミン・ミネラル専門家委員会 (UK 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。UK 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 40)

④ オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

a. 25(OH)D₃

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) において、25(OH)D₃ の評価は行われていない。(参照41)

b. ビタミン D

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

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

小児及び若年層について、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、1～18 歳の年齢層の UL を成人と同じ 80 µg/日としている。(参照42)

(3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D₃ の評価

1 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
2 申請が提出された RAYALDEE について、提出された知見を審査し、2016 年
3 に承認している。なお、成人を対象とした試験成績のみ提出されたため、市販
4 後に 1～18 歳を対象とした試験を実施することを義務づけている。（参照 43）

5 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
6 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
7 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
8 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
9 あるとされている。（参照 21、23）

10
11 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
12 された 25(OH)D₃⁸の成分概要において、以下のとおり制限を設けている。（参
13 照 27）

14 ・最大推奨用量として、10 µg/日以下。

15 ・経口薬でのみ使用。

16 ・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
17 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
18 い。

19 ・ラベルに次の警告文が必要

20 - カルシフェジオール⁹はビタミン D と同様の効果がある可能性があります
21 す。他の薬と併用する前に医療専門家に相談してください（その効果を
22 示す表記）。

23 - 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
24 て服用しないでください（又はその旨の表記）。

25 - 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）。

26
意見・情報 7 のコメント番号⑬：

（上記黄色ハイライト部分について）

この収載、制限は処方箋を必要としない製品に関する規定である。誤解を避
けるため、その旨記載するべきである。

事務局より：

「補完薬用新規成分として収載された 25(OH)D₃」に脚注をもって説明を付
してはいかがでしょうか。

⁸ 指定等要請者は、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局専門委員会の判断について、25(OH)D₃ は要処
方箋であるが、医療的に処方されない限りは、健康維持目的のため 1 日 10 µg 以下の用量においては処方箋
なしで Complementary Medicine として摂取させることは可能と判断した、との説明をしている。（参考〇）
【補足資料（3）の 1.、DSM 回答の（1）】

⁹ 25(OH)D₃ の別名

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

なお、指定等要請者の説明【補足資料（３）】では、「Complementary Medicine（いわゆる Dietary supplement）」と記載されていますが、厚生労働省によれば、「オーストラリアにおける補完薬（Complementary Medicine）とは、ハーブ、ビタミン、ミネラル等の成分を含む医薬品となります」（厚労省 HP：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08860.html）【s60】とされていることから、誤解を避けるために、「（いわゆる Dietary supplement）」との記載は除いています。

本 WG の回答（案）：ご意見を踏まえ、「補完薬用新規成分として収載された 25(OH)D₃」に次の説明を付すこととしました。

指定等要請者は、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局専門委員会の判断について、25(OH)D₃ は要処方箋であるが、医療的に処方されない限りは、健康維持目的のため 1 日 10 μg 以下の用量においては処方箋なしで Complementary Medicine として摂取させることは可能と判断した、との説明をしている。（参考○）【補足資料（３）の 1.、DSM 回答の（１）】

柴田専門参考人：

これで、良いと思います。

（４）飼料添加物としての 25(OH)D₃ の評価

① 我が国における評価

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「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014）において、「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44）

意見・情報 7 のコメント番号⑭：

当該箇所では参照評価書、要約中の「25-ヒドロキシコレカルシフェロール

は、コレカルシフェロールの代謝物であり、その毒性についてはカルシフェロールより強いとは考えられない。」と言った重要な評価結果が削除されている。追記するべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：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】は、動物用医薬品・飼料添加物として使用された当該物質が家畜等に残留し、家畜等の摂取を通じて人が摂取した場合の食品健康影響評価を行ったものです。本ワーキンググループは、当該評価書からの引用は、栄養成分関連添加物としての 25(OH)D₃ の食品影響評価に必要と考える範囲で行ったものであり、現在の記載で足りるものと考えています。

柴田専門参考人：

入れても良いのではと思いました。

② 国際機関等における評価

a. 米国における評価

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、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、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/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 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、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。（参照 30）

b. 欧州における評価

2005 年、EFSA の動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル（FEEDAP）は、25(OH)D₃ の飼料添加物としての安全性評価を実施している。毒性試験の結果から、観察された影響はビタミン D 又はその代謝物が生理学的に過剰になった場合の影響と全く同じであり、被験物質の基原や製造方法に起因する未知の毒性影響は認められないとしている。ま

た、成人（18歳以上）におけるビタミンD₃のULの50 µg/日（EC（2002）、IOM（1997））を、鶏及びラットの試験結果から保守的に検討し設定した25(OH)D₃のビタミンD₃に対する相対的生物活性値5で除して、成人における25(OH)D₃のULを10 µg/日としている。（参照45）

2009年、EFSA FEEDAPは、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D₃の飼料添加物としての再評価を行い、EFSA FEEDAP（2005）の結論を確認し、成人において10 µg/日とされた当時のULを変更する必要はないとしている。なお、より現実に即した摂取量データを用いた推計では、成人における25(OH)D₃の推定摂取量は2.44 µg/人/日（当該ULの24%）であった。EFSA FEEDAPは、25(OH)D₃が提案されている最大量で飼料に添加され、それらの飼料を摂取した動物をヒトが摂取したとしても、ヒトの健康に悪影響はないとしている。（参照46）

10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要

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

今般、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、下記の旨の使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定について検討するとしている。（参照47）

使用基準案

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

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

25-ヒドロキシコレカルシフェロールの使用量は、カプセル・錠剤等通常の食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はその1 kgにつき10 µg以下でなければならない。

- 1 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。
- 2

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

25(OH)D₃ 及びビタミン D に係る体内動態に関する知見を以下、整理した。

乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D₃ を摂取させた体内動態に関する知見は提出されていない。(参照48)【補足資料 (1) -1】

(1) 吸収

① 吸収 (ヒト) (Haddad 及び 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 (男性 2 名、女性 2 名)、5.0 µg/kg 体重 (男性 6 名、女性 4 名) 及び 10.0 µg/kg 体重 (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 (又は 28 日後) 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 体重群のうち 4 名 (性別不明) については投与 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 体重群で 4 時間後、5.0 µg/kg 体重群で 6 時間後であった。また 5.0 及び 10.0 µg/kg 体重群において投与 24 時間後の血清 25(OH)D 濃度は、それぞれ投与 4 時間後の 73% 及び 57% まで減少した。10.0 µg/kg 体重群 (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、投与前の血清 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。[³H]25(OH)D₃ に含まれる血清中 [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,2α(n)-³H]VitaminD₃ (4 名)、[23,24(n)-³H]25(OH)D₃ (5 名)、[26(27)-*methy*-³H]25(OH)D₃ (3 名)) し、投与 2、3、4 及び 6 時間後の血漿及びキ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、[³H]ビタミン D₃ 群と比較して、各 [³H]25(OH)D₃ 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キ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、 $[^3\text{H}]\text{25(OH)}\text{D}_3$ 群では少量の放射活性のみがキ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、 $\text{25(OH)}\text{D}_3$ 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50)

③ 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 $[^3\text{H}]\text{25(OH)}\text{D}_3$ 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（全血漿量から推計した全血漿中投与物質の投与量に対する割合：％）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 時間後までその上昇はわずか（約 1%¹⁰）であった。 $[^3\text{H}]\text{25(OH)}\text{D}_3$ 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¹⁰）、中等症患者群で 8 時間後（約 35%¹⁰）、重症患者群で 4 時間後（約 12%¹⁰）に最高値を示したのち漸減した¹¹。 $[^3\text{H}]$ ビタミン D_3 及び $[^3\text{H}]\text{25(OH)}\text{D}_3$ 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51)

④ 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、 $\text{25(OH)}\text{D}_3$ 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 $\text{25(OH)}\text{D}$ 及び $\text{1,25(OH)}_2\text{D}$ 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 $\text{25(OH)}\text{D}$ 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（ $18.1 \pm 12.5 \text{ ng/mL}$ ）と比して有意な高値を維持した。試験終了時（試験 120 日目）の血清 $\text{25(OH)}\text{D}$ 濃度は、16 名は 30 ng/mL を超過し、2 名は 20～30 ng/mL の範囲内であった。なお、測定された血清 $\text{25(OH)}\text{D}$ 濃度の最大値は 81.6 ng/mL であった。

一方、血清 $\text{1,25(OH)}_2\text{D}$ 濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が安定

¹⁰ 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。

¹¹ 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 $\text{25(OH)}\text{D}_3$ （健常者 27.8%、胆汁うっ滞患者 21.9%）として測定された。 $[^3\text{H}]\text{25(OH)}\text{D}_3$ の投与後 8 時間で、基本的に全ての放射活性が $\text{25(OH)}\text{D}_3$ として測定された。

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、わずかな差しか認められなかった。(参照52)

⑤ 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）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）を各 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化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¹²。

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 週間投与）^{注 1}＞

供与物質	投与用量 (µg/日)	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	20	13.06	1704.4	73.2	9.9
ビタミン D ₃	20	12.08	763.6	33.1	10.8

注 1) 投与 15 週目第 1 日の投与時の結果。

＜試験Ⅱ（1 回/週、15 週間投与）^{注 2}＞

供与物質	投与用量 (µg/週)	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	140	11.50	2007.2	92.9	6.0
ビタミン D ₃	140	16.28	721.3	29.7	5.1

注 2) 投与 15 週目第 1 日の投与時の結果。

¹² ビタミン D₃ 投与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。

<試験 III（単回投与）>

供与物質	投与用量 (μg)	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL)	AUC _{0-96h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	140	13.59	2647.4	38.3	8.5
ビタミン D ₃	140	8.59	1219.8	14.0	73.2
25(OH)D ₃ + ビタミン D ₃	140+140	12.71	2929.2	39.9	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（25(OH)D₃摂取群/ビタミン D₃摂取群）は、それぞれ 2.23 及び 2.78 となり、同様に C_{max}もそれぞれ 2.21 及び 3.13 となった。また、140 μg /人単回投与（試験 III）において、25(OH)D₃及びビタミン D₃を同時投与した群の血清 25(OH)D₃濃度の AUC 及び C_{max}は、25(OH)D₃投与群と比較して、それぞれ 1.11 倍及び 1.04 倍にとどまった。また、ビタミン D₃投与群の T_{max}は、その他の単回投与群と比較して著しく遅延していた。（参照53）

また、血清 25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 濃度の変動は、表 4 のとおりであった。（参照54）

表 4 25(OH)D₃又はビタミン D₃反復投与における血清 25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 濃度^{注1}

投与群 ^{注2} (被験者数)		25(OH)D (ng/mL)			1,25(OH) ₂ D (pg/mL)		
供与物質	投与用量	投与前	平均 ^{注3}	投与終了後 ^{注4}	投与前	平均 ^{注3}	投与終了後 ^{注4}
25(OH)D ₃ (10名)	20 μg /日、 140 μg /週	12.28± 4.08	40.85± 0.82*	69.47± 1.58*	33.02± 13.63	45.98± 1.47	53.06± 2.76*
ビタミン D ₃ (10名)	20 μg /日、 140 μg /週	14.18± 3.61	22.48± 0.81	30.99± 1.59	38.61± 12.10	42.44± 1.56	40.50± 2.91

注1）平均値±標準偏差

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

注3）投与開始から 120 日までの検査値平均

注4）投与開始 4 か月後（投与期間終了 15 日後）

*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。

⑥ 吸収・代謝（ヒト）（DSM 社社内資料（Kunz ら（2016）））

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 か月摂取させ摂取期間中の血清 25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 濃度を測定する二重

盲検無作為化並行群間比較試験が実施されている。
 摂取期間中の血清 25(OH)D 濃度の増加を表 5 に示す。

表 5 6 か月間の摂取期間中の各摂取群における血清 25(OH)D 濃度増加量の平均値

供与物質	摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	ベースライン値 (nmol/L (ng/mL)) ¹³	濃度増加量 (開始前比較) (nmol/L (ng/mL))	摂取量 1 μg 当たりの 増加量 (nmol/L (ng/mL))
ビタミン D ₃	20	48.3 (19.4)	38.7 (15.5)	1.9 (0.8)
25(OH)D ₃	10	48.2 (19.3)	50.1 (20.1)	5.0 (2.0)
	15	47.2 (18.9)	72.5 (29.0)	5.0 (2.0)
	20	47.0 (18.8)	97.4 (39.0)	4.9 (2.0)

摂取開始から摂取期間中にかけて、25(OH)D の血中濃度が定常状態に至るまでの期間はいずれの試験群も約 80～100 日間で、ほぼ同様であったが、摂取前値から摂取終了までの血清 25(OH)D 濃度増加量は、25(OH)D₃ 摂取群でビタミン 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 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 (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(OH)D₃ 摂取群の間に有意差はみられなかった。

また、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 摂取群の血清 25(OH)D₃ 濃度を測定されており、算出した両群における 25(OH)D₃ の消失速度等のパラメータを表 6 に示した。

消失半減期は、58.0 日 (ビタミン D₃ 群) 及び 23.6 から 37.7 日 (25(OH)D₃ 群) であり、ビタミン D₃ 群で長く、消失速度はいずれもビタミン 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。

表 6 消失期間における血清 25(OH)D₃ パラメータ

供与物質	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃		
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	20	10	15	20
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) の濃度 (nmol/L (ng/mL))	41.7144 (16.7)	42.4049 (17.0)	44.1649 (17.7)	41.5203 (16.6)

¹³ 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 1 α ,25(OH)₂D (1 α ,25(OH)₂D₂ 及び 1 α ,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、1 α ,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)。

被験物質の摂取終了直後から血清 25(OH)D 濃度は著しく減少し、25(OH)D₃ 摂取群では摂取量が多いほど減少の割合も大きかった。摂取終了後 182 日目における血清 25(OH)D 濃度は、各群のベースライン値と同程度であった。(非公表)【追 3-d】

⑦ 吸収・代謝（ヒト）(Barger-Lux ら (1998))

健康人（男性（平均 28±4 歳）116 名）を対象に、表 7 のような投与群を設定し、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、カプセルで摂取させる比較試験が実施されている。

その結果、血清中のビタミン D₃、25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D の濃度の変化量は表 7 のとおりであった。(参照55)

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}

投与群		ビタミン D ₃ (nmol/L (ng/mL)) ¹⁴		25(OH)D (nmol/L (ng/mL))		1,25(OH) ₂ D (pmol/L (pg/mL))	
投与前値 ^{注2)}		8 (4~10)		67±25 (26.8±10.0)		92 ±19 (38.3± 7.9)	
供与物質	投与用量 (μg/日)	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* (+4.9)	13	+28.6* (+11.5)	13	-5.5 (-2.3)
	250	10	+136.6* (+52.5)	11	+146.1 (+58.5)	11	+2.0 (+0.8)
	1,250	14	+882.7* (+339.5)	14	+643.0* (+257.6)	14	-10.8 (-4.5)
25(OH)D ₃	10	7	-0.4 (-0.2)	13	+40.0* (+16.0)	13	+11.3 (+4.7)
	20	6	-2.2 (-0.8)	14	+76.1* (+30.5)	14	+2.9 (+1.2)
	50	4	-2.0 (-0.8)	14	+206.4* (+82.7)	14	+7.4 (+3.1)
1,25(OH) ₂ D ₃	0.5	5	0.0 (0.0)	12	-6.7 (-2.7)	12	+10.2* (+4.2)
	1.0	4	-2.0 (-0.8)	13	-3.3 (-1.3)	13	+46.1* (+19.2)
	2.0	6	+0.4 (+0.2)	12	-4.4 (-1.8)	12	+60.2* (+25.1)

注 1) 摂取前と摂取後の血清中濃度差の平均値を示した。

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。

*は、投与前値との間に有意差があることを示している。

¹⁴ 血中（血清中又は血漿中）ビタミン D₃ 濃度について、原書に記載の単位が nmol/L の場合は、本評価書において、ビタミン D₃ の分子量 384.64 を用いて ng/mL に換算し、併記した（以下同じ）。

⑧ 吸収（ヒト）（Cashman ら（2012））

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、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、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化二重盲検並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 8 のとおりであった。（参照56）

表 8 血清 25(OH)D 濃度の変動^{注1}

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 (17.1± 5.0)	39.7±11.1 (15.9± 4.4)	41.2±11.1 (16.5± 4.4)
ビタミン D ₃ (20 µg/日)	13 (男性/女性：5/8)	49.7±16.2 (19.9± 6.5)	64.1± 9.5 (25.7± 3.8)	69.0± 8.7 (27.6± 3.5)
25(OH)D ₃ (7 µg/日)	14 (男性/女性：7/7)	42.5± 8.9 (17.0± 3.6)	60.8± 8.1 (24.4± 3.2)	70.7± 9.9 (28.3± 4.0)
25(OH)D ₃ (20 µg/日)	12 (男性/女性：7/5) ^{注2}	38.2± 9.9 (15.3± 4.0)	98.1±20.5 (39.3± 8.2)	134.6±26.0 (53.9±10.4)

注1）平均値±標準偏差

注2）不適合者 1 名を結果の統計処理から除いた。

⑨ 吸収（ヒト）（Navarro-Valverde ら（2016））

ビタミン D 欠乏状態の骨粗鬆症患者（女性、平均 67 ± 6 歳、閉経後、40 名、ビタミン D 欠乏（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、それぞれビタミン D₃（20 µg/日）又は 25(OH)D₃（20 µg/日、266 µg を 1 回/週又は 266 µg を 1 回/2 週）を 12 か月間経口投与して 6 か月後及び 12 か月後に血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為化並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 9 のとおりであった。（参照57）

表 9 ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 反復投与における血清 25(OH)D 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 6 か月後	試験 12 か月後
ビタミン D ₃ (20 µg/日)	10	40.5±4.7 (16.2±1.9)	80.0± 2.0 (32.1± 0.8)	86.2±23.7 (34.5± 9.5)
25(OH)D ₃ (20 µg/日)	10	37.2±4.2 (14.9±1.7)	161.0±21.7 (64.5± 8.7)	188.0±24.0 (75.3± 9.6)
25(OH)D ₃ (266 µg/週)	10	38.0±3.7 (15.2±1.5)	213.5±80.0 (85.5±32.1)	233.0±81.2 (93.4±32.5)
25(OH)D ₃ (266 µg/2 週)	10	39.5±4.0 (15.8±1.6)	164.5±41.7 (65.9±16.7)	210.5±22.2 (84.3± 8.9)

⑩ 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。その結果、血清25(OH)D₃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10及び表11のとおりであった。（参照58）

表10 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^注

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
ビタミンD ₃ （20 µg/日）	14	37.7±7.0 (15.1±2.8)	71.6 [63.2～80.0] (28.7 [25.3～32.1])
25(OH)D ₃ （5 µg/日）	14	43.4±15.8 (17.4±6.3)	52.2 [44.4～60.2] (20.9 [17.8～24.1])
25(OH)D ₃ （10 µg/日）	15	38.3±10.5 (15.3±4.2)	88.7 [81.4～96.1] (35.5 [32.6～38.5])
25(OH)D ₃ （15 µg/日）	16	38.6±12.9 (15.5±5.2)	109.9 [82.1～117.2] (44.0 [32.9～47.0])

注）値は平均値±標準偏差。角括弧内は値範囲を示す。

表11 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24,25(OH)₂D₃濃度^注

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（ng/mL）） ¹⁵	
	試験開始前	試験終了時	試験開始前	試験終了時
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 (2.3±0.9)	15.4 [12.8～17.0] (6.4 [5.3～7.1])
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 (3.3±1.6)	9.5 [7.0～12.1] (4.0 [2.9～5.0])
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 (2.6±1.2)	18.6 [16.3～20.9] (7.7 [6.8～8.7])
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 (2.7±1.2)	27.2 [24.9～29.5] (11.3 [10.4～12.3])

注）値は平均値±標準偏差。角括弧内は値範囲を示す。

*は測定可能範囲外の値を含むため予想値として算出。

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D₃20 µg投与群よりも高値であった。1,25(OH)₂D₃

¹⁵ 血中（血清中又は血漿中）24,25(OH)₂D₃濃度について、原書に記載の単位がnmol/Lの場合は、本評価書において、24,25(OH)₂D₃の分子量416.64を用いてng/mLに換算し、併記した。

濃度は、全ての投与群で増加したが、試験終了時まで投与群間で有意な差はみられなかった。24,25(OH)₂D₃濃度は全ての投与群で増加し、25(OH)D₃濃度との間に関連が認められた (R²=0.83)。

⑪ 吸収・代謝（ヒト）（総説）（Quesada-Gomez ら（2018））

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。

著者らは、Thompson ら（1966）、Davies ら（1980）の報告を引用し、糞便中の標識ビタミン D₃ の回収から決定されたその吸収効率は平均約 79%（62～91%）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、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 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、主に直接門脈に達するとした Maislos ら（1981）の報告を引用し、これは、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 Nechama ら（1978）の観察とも一致しているとしている。

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とし、対して経口 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し、急性経口摂取後の、血漿 25(OH)D₃ レベルの増加が、ビタミン D₃ と比較し、より迅速で高いピークを示すことがこれらの違いを説明している、とまとめている。

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 25(OH)D₃ を比較したデータのみを使用すると、経口 25(OH)D₃ は経口ビタミン D₃ よりも 2～5 倍強力である（全 9 つの無作為化比較試験（RCT）の平均は約 3.2）。例えば、25 µg/日以下の投与量の場合、血清 25(OH)D 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、25(OH)D₃ では 4.8±1.2 nmol/L（1.9±0.5 ng/mL）の増加であった。より高いビタミン D₃ 投与量（>2000 IU/日）の場合については、25(OH)D₃ の効力は、より明らかに高く、ビタミン D₃ の大量を経口投与した Barger-Lux ら（1998）の研究では、ビタミン D₃ の投与量（10～50,000 IU/日）と最高用量の 25(OH)D₃（50 µg（2000 IU）/日）を比較した場合、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 D の 25(OH)D 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 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 日量を増やしても、血清 25(OH)D は直線的に増加せず、ビタミン 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 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、 Δ 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、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 の経口摂取後の Δ 25(OH)D は、ベースラインの血清 25(OH)D 濃度とは無関係であった。

以上の知見から、著者らは、

- ・ 25(OH)D₃ 経口摂取は、ビタミン D₃ 経口摂取と比較して血清 25(OH)D をより迅速に増加させる。
- ・ 25(OH)D₃ 経口摂取はビタミン D₃ 経口摂取よりも強力であるため、必要な投与量は少ない。
- ・ 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重要な利点がある可能性がある。経口 25(OH)D₃ は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく直線的な用量反応曲線を示すという利点もある。(ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D₃ 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなる。)
- ・ ビタミン D₃ の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

としている。(参照59)【追2 1-⑤】

⑫ 吸収（腎疾患患者）

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

CKD ステージ 3～4 の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者（性別及び年齢不明、ビタミン D 不足状態（血清 25(OH)D 濃度¹⁶（参照60）が 30 ng/mL 未満、29 名）を対象に、25(OH)D₃ を 448 µg 単回静脈内投与する群、及び 25(OH)D₃ の徐放製剤¹⁷450 µg 又は 900 µg を空腹時に単回経口投与（90 µg/カプセルを 5 又は 10 カプセル投与）する群を設定し、血清 25(OH)D 濃度及び代謝物の濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の T_{max} は、静脈内投与群、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群で、それぞれ 0.5、13.1 及び 13.6 時間であった。また、投与前の血清 25(OH)D 濃度で補正後の C_{max} は、静脈内投与群、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群で、それぞれ 110.3、6.9 及び 14.2

¹⁶ 血清 25(OH)D 濃度は、ビタミン D の充足度の指標になると考えられている。(参照 60) [\[s47\]](#)

¹⁷ 12 時間以上の徐放期間を確認したとされている。

ng/mL であった。

血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度については、静脈内投与群では急速に上昇し、投与 6 時間後には 13 pg/mL 上昇した。一方で、450 μg 経口投与群及び 900 μg 経口投与群では、漸増し、48 時間後までには最高で約 3 及び 7 pg/mL 上昇した。

血清 $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度については、静脈内投与群では時間経過に伴い増加し、投与 2 週間後までに投与前より 1.0 ng/mL 上昇し、投与 42 日後も高値を維持していた。450 μg 経口投与群では投与前値付近の値を維持したが、900 μg 経口投与群では前値より約 0.2 ng/mL 上昇傾向にあった。

Petkovich ら (2015) は、後述のラットを用いた試験 ((5) ③) の結果も踏まえ、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の静脈内投与によって血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度が急激に増加し、血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度も増加したが、このために CYP24A1 及び線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23 が誘導されるため、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇は抑制されたと示唆されるとしている。(参照61)

b. 吸収（審査報告書：健常人・CKD 患者）(FDA CDER (2016))

< 第 1 相試験（健康成人が対象） >

健康成人（性別及び年齢不明、各群 10 名）を対象として、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 徐放製剤を単回経口投与（900 μg （90 μg /カプセルを 10 カプセル））する群及び $25(\text{OH})\text{D}_3$ を単回静脈内投与（448 μg ）する群を設定し、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の体内動態を調べる臨床第一相試験が実施されている。

その結果、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の体内動態パラメータは表 12 のとおりであり、絶対的バイオアベイラビリティは約 25%であったとされている。(参照62)

表 12 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 $\pm$ 39.39	133.65 $\pm$ 20.793
T_{max} (時間)	21.00	0.167
$t_{1/2}$ (日)	11.28 $\pm$ 8.96	11.00 $\pm$ 3.43

注) 摂取前の血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度で補正後。 T_{max} は中央値。他のパラメータは平均値 $\pm$ 標準偏差。

< 第 2 相試験（患者が対象） >

CKD ステージ 3~4 の SHPT 患者（性別及び年齢不明、各群 12~29 名）に $25(\text{OH})\text{D}_3$ 徐放製剤を 0（対照群）、30、60、90 μg /日の用量で 6 週間反復経口投与する試験が実施されている（第 2 相試験）。

その結果は、薬物動態パラメータは表 13 のとおりであったとされている。(参照 62)

表 13 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)	9.19±22.62	689.15±238.14	1447.80±360.22	非公表
C _{max} (ng/mL)	3.58±3.61	27.75±8.21	60.33±18.97	平均 86
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

注) 摂取前の血清 25(OH)D₃ 濃度 (16~20 ng/mL) で補正後。平均値±標準偏差。—: 記載なし。

<第3相試験>

CKD ステージ 3~4 であり、かつ血清 25(OH)D 濃度が 25~75 nmol/L (10~30 ng/mL) の SHPT 患者 (性別及び年齢不明、対照群 144 名、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、30~60 μg を 1 回/日、就寝時に 26 週間経口投与する無作為割り付け二重盲検並行群間比較試験が実施されている (第3相試験)。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値について、25(OH)D₃ 投与群で漸増し、投与開始 20~26 週間後には約 65 ng/mL でプラトーに至った。一方で、対照群では投与期間を通して血清 25(OH)D 濃度は 30 ng/mL 未満であった。(参照 22、63、56)

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 8~9 週間後に定常状態に達するとされている。また、動態及び活性に影響を与える因子が解析されているが、年齢、性、人種、体重、CKD の状態、推算糸球体濾過量 (eGFR) は定常状態における血清 25(OH)D₃ 濃度に臨床的に有意な影響を与えないとされている。(参照 21、22)

c. 吸収 (腎臓移植を受けた患者) (Barros ら (2016))

腎臓移植を受けた患者 (18 歳以上、男女、168 名) に 25(OH)D₃ 液剤を 266 μg/月 (平均 55.5 歳、男性 42 名、女性 30 名) 又は 266 μg/2 週 (平均 57.3 歳、男性 67 名、女性 29 名) 6 か月間経口摂取させて投与前後の血清 25(OH)D 値を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値は、25(OH)D₃ 266 μg/月摂取群では投与前の 14 ng/mL から、投与後の 30 ng/mL 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 から、投与後の 39 ng/mL に上昇した。両群ともに eGFR 値と血清 25(OH)D 濃度上昇程度の間連は認められなかった。(参照 64)

1 ⑬ 吸収（総説）（EFSA FEEDAP（2005））

2 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
3 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
4 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
5 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
6 かつ効率的に吸収される（Thompsonら（1966）、Blomstrand及びForsgren
7 （1976）、Sitrinら（1982）、Maislos及びShany（1987））。ビタミンD摂取量
8 の増加（25及び100 µg）により、用量依存的に血清25(OH)D₃濃度は増加した
9 が、いずれの用量においても2～3か月後に血清25(OH)D₃濃度は定常状態に達
10 した（Viethら（2001））。血清25(OH)D₃濃度は、吸収及びビタミンDからの生
11 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つて
12 も（1日当たり25～250 µg）、75～200 nmol/L（30～80.1 ng/mL）の範囲で
13 維持されている。このことから、体内の恒常性を維持するための機構が存在し、
14 血清25(OH)D₃濃度を調整していることが示唆される。（参照45）
15

16 ⑭ 吸収・分布（総説）（食品添加物公定書解説書 第9版（2019））

17 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
18 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
19 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¹⁸と結合して体内
20 を循環し、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
21 には6か月以上も蓄積される。（参照65）
22

23 ⑮ 吸収（総説）（IOM（2011））

24 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
25 （Haddad ら（1993）、Holick（1995））。胆汁酸及び膵リパーゼに依存してビ
26 タミン D の吸収効率は変化する（Weber（1981、1983））。すなわち、胆汁酸
27 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
28 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
29 れ、そのミセルとともにビタミン D は腸細胞に拡散して取り込まれる。なお、
30 胆汁酸分泌量の減少又は膵臓機能の低下に伴い、ビタミン D の吸収は有意に減
31 少する（Thompson ら（1966）、Blomstrand 及び Forsgren（1967）、
32 Compston ら（1981））。

33 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キロミ
34 クロンに取り込まれて運ばれるが、一部は DBP と結合して門脈系を通して肝
35 臓に直接運ばれる。（参照36）
36

¹⁸ DBP は α-グロブリンに属するタンパク質である。

⑩ 吸収（総説）（EFSA NDA パネル（2016））

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

ビタミン D は胆汁酸塩の存在下及び食事由来の脂肪が小腸内腔に存在するときにより吸収されやすい。食品成分の影響についての報告は少なく、明らかではない（Borel ら（2015））。年齢はビタミン D の吸収率に影響を与えないことが示唆されている（Borel ら（2015））。腸管から吸収されたビタミン D はキロミクロンに取り込まれ、リンパ行性に全身を循環する（Jones（2013））。（参照66）

⑪ 吸収（総説）（EFSA NDA パネル（2018））

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 は、生後 1 日又は 10 日以上の子のいずれでもよく吸収され、胆汁酸塩分泌の増加のため、その吸収効率は成長に伴い上昇していた（Hollis ら（1996））。

25(OH)D の C3 エピマー（3-epi-25(OH)D）は、幼児で測定された総血清 25(OH)D 濃度の最大約 40%を占める可能性がある（Stepman ら（2011）、Ooms ら（2016））。乳児期の高濃度の 3-epi-25(OH)D は、おそらく胎児期に蓄えられたのではなく出生後の形成によるものである（Bailey ら（2014））。

胎児は、25(OH)D を合成できないため、経胎盤移行に依存している。25(OH)D は胎盤を介して胎児に輸送され、そこで 1,25(OH)₂D 又は 24,25(OH)₂D に変換される（Paulson 及び DeLuca（1986）、Salle ら（2002）、Kovacs（2008）、Dror 及び Allen（2010）、Shin ら（2010）、Young ら（2014））。（参照 39）

（2）分布

① 分布（ヒト）（Mason ら（2011））

肥満又は肥満症の女性（50～75 歳、閉経後、Body Mass Index（BMI）：25.0 kg/m²以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m²以上、439 名）を対象に、食事療法群（118 名）¹⁹、運動療法群（117 名）²⁰、食事療法及び運動療法群（117 名）²¹、非介入群（対照群；87 名）²²に無作為に割り付け、減量のための介入（食事療法又は運動療法）を 1 年間行い、血清 25(OH)D 濃度が

¹⁹ 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

²⁰ 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

²¹ 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

²² 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

測定されている。

その結果、試験群ごとの血清 25(OH)D 濃度変化に有意差は認められなかったが、試験前に比べ体重が減少した 352 名のうち、減少程度が 5%未満、5～9.9%、10～14.9%及び 15%以上の女性では、血清 25(OH)D 濃度が平均でそれぞれ 2.1、2.7、3.3 及び 7.7 ng/mL 上昇した。(参照67)

② 分布（ヒト）(Didriksen ら (2015))

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（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 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中のビタミン D₃ 並びに 25(OH)D₃ 濃度が測定されている。

その結果は、表 14 のとおりであった。(参照68)

表 14 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 (ng/mL))		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] (21.7 [13.8～37.9])	62 [36～93] (24.8 [14.4～37.3])	32 [3.6～118]	2.5 [1.5～3.5]
ビ タ ミ ン D ₃ 摂取群 (18 名)	60.6 [23.6～93.3] (24.3 [9.5～37.4])	99 [70～144] (39.7 [28.0～57.7])	209 [89～510]	3.8 [2.4～5.9]

注) 平均値。角括弧内は値範囲を示す。

③ 分布（総説）(Jones (2008))

腸管から吸収されたビタミン D はキ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、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L と推計される。一方 25(OH)D₃ の親和性は 5×10^{-8} mol/L となり (Haddad 及び Walgate (1976)、Kawakami ら (1979))、循環血漿中 25(OH)D₃ の半減期は 15 日となる。また 1α,25(OH)₂D₃ の親和性は 2×10^{-7} mol/L となり (Jones ら (2006、2007))、半減期は 10～20 時間となる (Levine ら (1985)、Fakih ら (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 ら (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 ら (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69)

④ 分布（総説）（EFSA NDA パネル（2016））

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

血液中の 25(OH)D の 85～90%は DBP と結合し、10～15%はアルブミンと結合しており、遊離型の 25(OH)D は 1%未満である（Bikle ら（1985）、Powe ら（2013）、Chun ら（2014）、Yousefzadeh ら（2014））。血液中の 1α,25(OH)₂D₃ は主に DBP 及びアルブミンと結合している。（Bikle ら（1986）、Jones ら（1998）、Powe ら（2013））。

DBP との親和性が高い 25(OH)D の血清中濃度の半減期は約 13～15 日である（Jones KS ら（2014））が、血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度の半減期は数時間である（Jones ら（1998）、IOM（2011））。

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

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

脂肪組織はビタミン D の主要な貯蔵組織であり（Blum ら（2008））、脂肪細胞内の脂肪滴にビタミン D₃ 及びその代謝物（25(OH)D₃ 及び 1α,25(OH)₂D₃）が認められた（Malmberg ら（2014））。

BMI、体脂肪と血清 25(OH)D 濃度とは弱い逆相関の関係があるとする報告がある（Saneei ら（2013）、Vanlint（2013））。(参照 66)

⑤ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2014））

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）を対象に、25(OH)D₃ 製剤を 90 日間混餌投与（25(OH)D₃ として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日）²³する試験が実施され、投与期間中及び投与終了 4 週間後に血漿 25(OH)D₃ 及びビタミン D₃ 濃度が測定されている。

各群の血漿 25(OH)D₃ 及びビタミン D₃ 濃度の経時変化を表 15-1 及び表 15-2

²³ 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。

に示す。

投与前の血漿 25(OH)D₃ 濃度は雄よりも雌が高かった。試験期間中の雌雄差は明らかであり、雌では、血漿 25(OH)D₃ 濃度は投与期間中、投与終了 4 週間後とも雄よりも低かった。

25(OH)D₃ の投与の結果、7 µg/kg 体重/日の用量でピークは約 200～260 nmol/L (80～104 ng/mL)、20 µg/kg 体重/日以上用量ではピークは雄で約 390～430 nmol/L (156～172 ng/mL)、雌で約 280～340 nmol/L (112～136 ng/mL) であった。投与用量にかかわらず、試験 4 週間後に血漿 25(OH)D₃ レベルがピークに達した。同じ投与用量群において投与期間が長くなることで、血漿 25(OH)D₃ 濃度にわずかな減少がもたらされるという兆候もみられた。例えば、180 µg/kg 体重/日群の雄の 13 週間後の血漿 25(OH)D₃ レベルは、同群の 4 週目に比べて有意に低かった。投与を停止すると、血漿 25(OH)D₃ 濃度は、投与前値又は対照群の値をかなり下回った。

血漿ビタミン D₃ 濃度の投与前値は雌雄で差がなかった。

25(OH)D₃ の投与は血漿中ビタミン D₃ レベルに影響を与え、血漿中ビタミン D₃ レベルは、雌雄ともに 25(OH)D₃ 用量の増加及びばく露期間の増加にしたがって低下した。また、投与の中止に伴い、血漿ビタミン D₃ レベルは回復した。(非公表)

表 15-1 血漿 25(OH)D₃ 濃度の経時的変化

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

注) 平均値。

- a : 同群各性の投与前と比較して有意差あり (p<0.05)
b : 同時期各性の対照群と比較して有意差あり (p<0.05)
c : 同群各性の 4 週後と比較して有意差あり (p<0.05)

表 15-2 血漿ビタミン D₃ 濃度の経時的変化

投与群 (μg/kg 体重/日)	性別	各測定時期の濃度 (nmol/L (ng/mL))				
		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 (6.5)	20.6 (7.9)	19.6 (7.5)	19.7 (7.6)	18.2 (7.0)
	雌	15.1 (5.8)	19.9 (7.7)	19.7 (7.6)	17.8 (6.8)	19.6 (7.5)
7	雄	15.7 (6.0)	16.1 (6.2)	17.6 (6.8)	16.2 (6.2)	
	雌	17.0 (6.5)	18.0 (6.9)	18.8 (7.2)	19.3 (7.4)	
20	雄	15.1 (5.8)	16.7 (6.4)	16.2 (6.2)	14.3 (5.5)	
	雌	15.7 (6.0)	18.4 (7.1)	17.0 (6.5)	14.7 (5.7)	
60	雄	15.7 (6.0)	13.6 (5.2)	13.5 (5.2)	12.8 (4.9)	
	雌	15.5 (6.0)	13.1 (5.0)	12.3 (4.7)	12.0 (4.6)	
180	雄	15.6 (6.0)	10.1 (3.9)	9.37 (3.6)	8.84 (3.4)	14.3 (5.5)
	雌	15.5 (6.0)	10.9 (4.2)	9.40 (3.6)	7.90 (3.0)	18.0 (6.9)

注) 平均値。

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、血中並びに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 16 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。と体²⁴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。

²⁴ 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

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)

表 16 投与 120 時間後の各試料中の残留放射能濃度 (µg 当量/g (mL))

	[¹⁴ C]-25(OH)D ₃ 投与群	[¹⁴ C]-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
全血	0.779	0.694

注) 平均値。

⑦ 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。

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)

ラット (系統、匹数等不明) に [³H]25(OH)D₃ を静脈内投与 (0.7 µg/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、1α,25(OH)₂D₃ といったより極性の高い代謝物も検出された。(参照70、44)

(3) 代謝

① 吸収・代謝（ヒト）（Shieh ら（2017））

健康人及び患者（性別不明、18 歳以上、35 名²⁵1 群 16～19 名：血清中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL 未満）を対象として、表 17 のような群を設定し、ビタミン D₃ 60 µg 又は 25(OH)D₃ 20 µg を 1 日 1 回、16 週間摂取させる無作為化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(OH)D 及び遊離型 25(OH)D 濃度並びに 1,25(OH)₂D₃ 濃度の測定が実施されている。

表 17 用量設定

供与物質	用量設定	被験者数
25(OH)D ₃	20 µg/日	19 名
ビタミン D ₃	60 µg/日	16 名

その結果、得られた血清 25(OH)D（総濃度又は遊離型濃度）及び血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度は表 18 のとおりであった。（参照 71）

表 18 血清 25(OH)D（総濃度又は遊離型濃度）及び血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度^注

供与物質	摂取用量	血清中濃度	摂取開始前	摂取 16 週目
25(OH)D ₃	20 µg/日	総 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL)	17.0±2.5	42.4±15.9
		遊離型 25(OH)D ₃ 濃度 (pg/mL)	4.7±1.0	11.6±5.6
		1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度 (pg/mL)	58.8±17.6	70.3±23.4
ビタミン D	60 µg/日	総 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL)	16.2±3.7	29.6±4.1
		遊離型 25(OH)D ₃ 濃度 (pg/mL)	4.2±0.8	7.8±1.9
		1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度 (pg/mL)	51.8±14.2	66.8±13.9

注) 数字は平均値±標準偏差

② 吸収・代謝（ヒト）（Peacock ら（2000））

ヒト（白人男女、60 歳以上（平均年齢：男性 75.9 歳、女性 73.7 歳）、1 群 132～135 名）を対象にして、表 19 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化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。

²⁵ 25(OH)D₃ 群の構成：White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名
ビタミン D₃ 群の構成：White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

表 19 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 72)

③ 吸収・代謝 (ヒト) (社内資料 (伊藤 (2016)))

健常人 (女性、50～69 歳、閉経後、1 群 21～24 名：血中 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下) を対象として、表 20 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化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D 濃度及び 1,25(OH)₂D 濃度が測定されている。

表 20 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

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)₂D 濃度の変動は、表 21 のとおりであった。(非公表、参照 1)

表 21 ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 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

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 10.9 μg/日、25(OH)D₃ 群 13.3 μg/日。

④ 吸収・代謝（ヒト）（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

健常人（男女、45～74 歳、日本人：血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下、1 群 105～110 名）を対象として、プラセボ又は 25(OH)D₃ 10 μg を、毎朝食後に 1 回、112 日間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、血中 25(OH)D 濃度及び血中 1α,25(OH)₂D 濃度が測定されている。

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）

表 22 25(OH)D₃ 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25(OH)₂D 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 ^b
25(OH)D ₃ (110 名)	10	19.6±5.5	約 46 ^a	54.14±18.12	74.18±23.92 ^{bc}

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、掲載されている図からおおよその値を読み取ったもの。食事由来のビタミン D の摂取量の平均値：プラセボ群 4.32 μg/日、25(OH)D₃ 群 4.27 μg/日

a：プラセボとの間に有意差あり (p<0.01)

b：投与前値との間に有意差あり (p<0.001)

c：プラセボとの間に有意差あり (p<0.001)

⑤ 代謝（総説）（ビタミン・バイオフィクター事典（2021））

皮膚に多く含まれる 7-デヒドロコレステロール（7-DHC）は、日光中の有効紫外線（特に UV-B：280～315 nm）の照射によりプレビタミン D₃ となる。

1 プレビタミン D₃ から体温による熱異性化反応により生成されるビタミン D₃ ²⁶
2 (参照 73) は、血中では特異的結合タンパク質である DBP と結合して体内を輸送
3 される。

4 皮膚で生成されたビタミン D₃ や、小腸から吸収された食物由来のビタミン
5 D₃ であればその多くはキロミクロンに取り込まれてリンパ管を経て、いずれ
6 も静脈を通して全身に運ばれるが、血中の DBP に結合して肝臓に運ばれ 25 位
7 が水酸化され、次に腎臓²⁷ (参照 73) で 1α 位が水酸化され、活性型ビタミン D₃ と
8 呼ばれる 1α,25(OH)₂D₃ が生じる。

9 通常 1α,25(OH)₂D₃ の血中濃度は 40~120 pmol/L (17~50 pg/mL) で、
10 25(OH)D₃ の血中濃度 (20~60 nmol/L (8~24 ng/mL)) の約 500 分の 1 であ
11 る。また、1α,25(OH)₂D₃ の血中半減期は約 1 日であるが、25(OH)D₃ の血中半
12 減期は約 30 日と極めて長く、この違いは両者の DBP 結合能の違いによると考
13 えられる。腎臓の近位尿細管に存在する受容体メガリンは DBP を認識し、エ
14 ンドサイトーシスにより 25(OH)D₃ を取り込み、25(OH)D₃ は CYP27B1 によ
15 り 1α,25(OH)₂D₃ に変換されることが知られている。ビタミン D₃ 及びその代謝
16 物は DBP に結合して血中をめぐり、最終的には胆汁中に排泄される。

17 ビタミン D の代謝にかかわるシトクロム P450 のうち CYP27A1、CYP27B1
18 と CYP24A1 はミトコンドリア型で、CYP2R1 はミクロソーム型である。 ²⁸ (参
19 照 74)

20 CYP27A1 は、肝臓のミトコンドリア型酵素で、25 位だけでなく、側鎖のほ
21 かの位置を水酸化することができる。さらに、この酵素は側鎖だけでなく 1α
22 位を水酸化し、ビタミン D₃ から 1α,25(OH)₂D₃ を生成することができるが、そ
23 の活性は低く、1α 位水酸化酵素として生理的に意味があるのは CYP27B1 であ
24 る。

25 CYP2R1 は、肝臓のミクロソーム型のビタミン D₃ 25 位水酸化酵素である。
26 ヒトの CYP2R1 を酵母内で発現させ、その酵素学的性質を調べたところ、ビタ
27 ミン D₃ に対し、高い 25 位水酸化活性を示した。ヒト CYP2R1 の変異 L99P
28 は活性を示さず、くる病を引き起こすことが知られている。

29 CYP27B1 は、腎臓の近位尿細管に多く存在する 1α 位水酸化酵素で、この酵
30 素が欠損するとくる病になることから、この酵素が生理的に重要な 1α 位水酸
31 化酵素であることは間違いない。血中のカルシウム濃度が低下すると副甲状腺
32 ホルモン (PTH) が分泌され、CYP27B1 遺伝子の転写誘導が起こり、
33 1α,25(OH)₂D₃ が生成される。 ²⁹ (参照 73)

²⁶ 紫外線照射量の増加に伴い皮膚にメラニン色素帯が形成されるため、ビタミン D₃ の生成量は一定量で飽和に達する。(参照 73)

²⁷ 肝臓で生成された 25(OH)D は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれる。(参照 73)

²⁸ これらの酵素が触媒する水酸化反応には、鉄、ビタミン B₂ 及びナイアシンといった補欠分子属が必要である。(参照 74)

²⁹ 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 PTH が分泌され、

CYP24A1 による代謝はビタミン D 及びビタミン D 誘導体の代謝で最も重要なものと考えられるが、発現しているのは腎臓で、肝臓ではほとんど発現していない。CYP24A1 遺伝子のプロモーター領域には 2 か所のビタミン D 応答配列 (VDRE) が存在し、活性型ビタミン D により著しい転写誘導が起こると、翻訳産物である CYP24A1 酵素は多段階に及ぶ反応により活性型ビタミン D を不活性化する。このメカニズムは活性型ビタミン D のレベルを一定に保つ上で極めて重要である。動物に 25(OH)D₃ や 1α,25(OH)₂D₃ を投与すると CYP24A1 による代謝物が血中に現れる。これは CYP24A1 が誘導生産され活性を発揮したことを示している。CYP24A1 の反応の特徴は、反応産物が基質結合部位から離れることなく更に反応が進む「連続反応」が起こりやすいことである。これは多くのシトクロム P450 にみられる反応であるが、これほどまでに多くの段階を触媒するシトクロム P450 はほかに見当たらない。ヒト血中には、通常、0.7~4 nmol/L の 24R,25(OH)₂D₃ が存在し、これはビタミン D₃ の代謝物としては 25(OH)D₃ に次いで高濃度である。CYP24A1 の基質結合部位から遊離した代謝物は再度 CYP24A1 の基質になり、C-24 経路、C-23 経路それぞれの最終産物まで進行することができる。

そのほか、小腸及び肝臓での代謝において最も重要なシトクロム P450 として CYP3A4 があり、この酵素は 4β, 24S, 23R 位を水酸化する。また、シトクロム P450 以外で重要な代謝酵素としては 3 位エピメラーゼ、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素があげられる。(参照 75)

⑥ 代謝 (総説) (食品添加物公定書解説書 第 9 版 (2019))

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 65)

⑦ 代謝 (総説) (Jones (2012))

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 及び 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

PTH により腎臓ミトコンドリア内にある 1α 位水酸化酵素の発現が活性化される。この結果、25(OH)D は 1α 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、1α 位が水酸化され 1α,25(OH)₂D 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、腎臓では、1α 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受けて、24 位が水酸化され 24,25(OH)₂D となる。(参照 73)

である (Hamamoto ら (2006))。

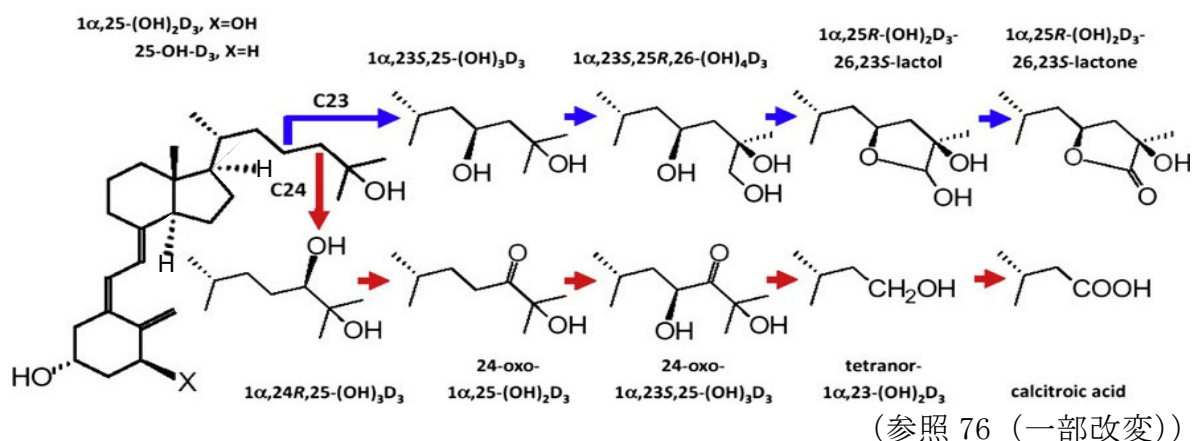
CYP24A1 は、腎臓、骨、小腸等の VDR を有するほとんどの細胞において発現し、VDR のアゴニストにより強く誘導される (Jones (1998))。CYP24A1 の役割は、ネガティブフィードバックの一環として、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ の転写活性化作用を制限又は減衰させることと考えられている (Lohnes (1992))。

PTH は、腎臓において CYP27B1 の発現を誘導する (Jones (1998)、Brown ら (2000)) とともに、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ による CYP24A1 誘導を抑制する (Brenza (2000)、Shinki ら (1992)、Reinhardt ら (1990))。一方で PTH は造骨細胞中の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ による CYP24A1 誘導を促進する (Armbrecht ら (1998)、Yang ら (2001)、Huening ら (2002))。なお、腎臓における CYP24A1 誘導の抑制は、全身における正味の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 増加による循環血漿中のカルシウム濃度の増加の結果と考えられる。

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

多数の CYP24A1 の遺伝子多型が報告されているが、その影響はほとんど知られていない。CYP24A1 を不活化する遺伝子変異が特発性乳児高カルシウム血症の原因である可能性が報告されている (Schlingmann ら (2011))。(参照 76)

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



⑧ 代謝 (ヒト) (Wang ら (2014))

著者らは、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ のグルクロン酸抱合反応を触媒するヒトウリジン 5'-ジ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 及び UGT1A3 が、ヒト肝臓における $25(\text{OH})\text{D}_3$ グルクロン酸抱合の主要な触媒

1 であるとした。3つの $25(\text{OH})\text{D}_3$ モノグルクロニド ($25(\text{OH})\text{D}_3$ -25-グルクロニ
2 ド、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -3-グルクロニド及び 5,6-trans- $25(\text{OH})\text{D}_3$ -25-グルクロニド) が
3 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
4 れた。ヒト血漿及び胆汁の両方に $25(\text{OH})\text{D}_3$ -3-グルクロニドが存在することが
5 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
6 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
7 照77)

9 ⑨ 代謝 (ヒト) (Wong ら (2018))

10 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -3-*O*-硫酸塩³⁰は、ヒトにおける $25(\text{OH})\text{D}_3$ の主要な循環代謝物で
11 あり、平均循環血中濃度は $25(\text{OH})\text{D}_3$ に匹敵するとされ (Axelson (1985)、
12 Shimada ら (1995)、Higashi ら (2014))、それが体内の別の $25(\text{OH})\text{D}_3$ 貯蔵
13 形態でもあると仮定されている (Higashi ら (2010)) ことから、著者らは
14 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -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
15 ンスフェラーゼ (SULT)、肝細胞質、初代肝細胞、腎尿細管上皮細胞及び不
16 死化腸上皮細胞を使用して、ヒトにおける $25(\text{OH})\text{D}_3$ のスルホン化機序を調べ、
17 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検討した。

18 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -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
19 れ、そこで $25(\text{OH})\text{D}_3$ に加水分解され、必要に応じて $25(\text{OH})\text{D}_3$ プールを補充
20 している可能性があるため、DBP に対する $25(\text{OH})\text{D}_3$ -3-*O*-硫酸塩の結合親和
21 性と、ヒトの尿及び胆汁中のその存在も調べた。

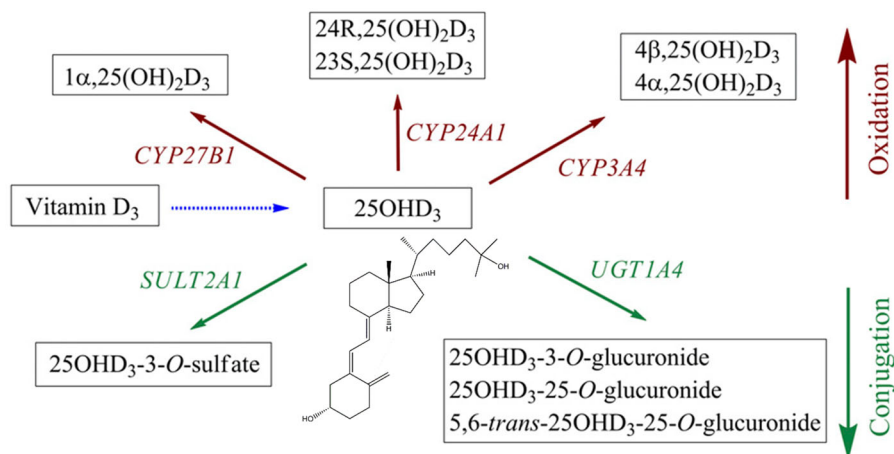
22 その結果、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ はヒト SULT2A1 によって選択的に硫酸抱合を受け
23 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -3-*O*-硫酸塩となること、肝臓が代謝物形成の主要部位であることを
24 報告している (図 4)。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ が低濃度 (50 nM) の場合には、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -
25 3-*O*-硫酸塩が最も多い代謝物であり、肝固有クリアランスは次に効率的な代謝
26 経路の約 8 倍と高かった。さらに、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ スルホン化は、ヒトプレグナン
27 X 受容体ア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
28 異なるヒト肝細胞質で評価した $25(\text{OH})\text{D}_3$ スルホン化速度は、デヒドロエピア
29 ンドロステロン (DHEA) のスルホン化の速度と相関していた。さらに、
30 SULT2A1 遺伝子のイントロン 1 内の一般的な一塩基変異 (rs296361 ; マイナ
31 ーアレル頻度=白人で 15%) と肝臓の細胞質 SULT2A1 含有量及び $25(\text{OH})\text{D}_3$ -
32 3-*O*-硫酸塩形成率との間に有意な関連が明らかになり、SULT2A1 遺伝子の変
33 異が、ビタミン D 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
34 れた。

35 また、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ -3-*O*-硫酸塩は、DBP に対して高い親和性を示し、ヒトの血
36 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

³⁰ 原著では、 25OHD_3 -3-*O*-sulfate と記載されている。

これらのことから、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あるとしている。(参照78)

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



(参照 78 (一部改変))

⑩ 代謝（総説）(EFSA NDA パネル (2016))

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

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

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

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

25(OH)D 及び 1α,25(OH)₂D は 24 位の水酸化を受け、それぞれ 24,25(OH)₂D と 1,24,25(OH)₃D となり不活化される (Jones ら (2012)、Biancuzzo ら

(2013))。ビタミン D 摂取後、数週間遅れて 24-水酸化酵素 (CYP27A1) が誘導されており (Wagner ら (2011))、24-水酸化酵素の代謝物に生理活性があるとする報告も存在する (Jones (2014))。

ビタミン D₂ 及びビタミン D₃ は、構造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、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 D₂ とビタミン D₃ を区別していないように見える。ビタミン D₂ 及びビタミン D₃ 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れている (Jones (2013))。

ビタミン D₂ 及びビタミン D₃ の生物学的効力の違いの可能性については、ビタミン D₂ 又はビタミン D₃ を摂取後の生物学的活性の非機能的な代替マーカーとして、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 (Jones (2013)、Lehmann ら (2013)、Itkonen ら (2016))。これらの研究では、ビタミン 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 の全プールに対するビタミン D₃ の寄与率が低下すること、この低下には血清 25(OH)D₃ 濃度 (絶対値) 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-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あるが (Holmberg ら (1986)、Tripkovic ら (2012))、毒性試験や代替試験のデータからは、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ると結論している (Tripkovic ら (2012))。

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 つである (Holick (1999)、Jones (2014))。体内のビタミン D 代謝物は、CYP24A1 (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 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-ラクトン及び 1,25(OH)₂D-26,23-ラクトンを生成する (Jones ら (2014))。これら 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*-1 α ,25(OH)₂D 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があり、その場合は生物学的活性が低下する。3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性を示した (Kamao ら (2004)) ³¹ (参照) 【s59】。 (参照 66) 【s16】

意見・情報 7 のコメント番号⑮：

(直上の段落 (黄色ハイライト部分) について)

「1,25(OH)₂D は、A 環の C-3 にあるヒドロキシル基の配置が変換されることで、3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D 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があり、その場合は生物学的活性が低下する。」の 2 文と「3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性を示した」の 1 文は矛盾している。引用されている Kamao 2004 Table III では 25(OH)D の活性は 1,25(OH)₂D₃ に比べて 23 – 45 倍小さく、また 24,25(OH)₂D₃, 3-*epi*-24,25(OH)₂D₃ の活性は 1,25(OH)₂D₃, 3-*epi*-1,25(OH)₂D₃ に比べて 30 – 300 倍小さい。3-エピマーについてはいずれもビタミン D 受容体に対する親和性が低下する方向にあり、3-エピ化により生物活性が著しく上昇する現象は見出されていない。また、元の代謝物に比べ量的にも少ないため、安全性に対して懸念はないと推測される。すなわち Kamao ら(2004)では 2 文目の「生物学的活性が低下する」と同様の報告をしており、「標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性を示した」という毒性を示した解釈される文とは矛盾する。3 文目は「3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性が 1,25(OH)₂D よりも有意に低いことが報告されている」とするべきである。

事務局より：

指摘の評価書 (案) の記載内容は、EFSA (2006) 【s16】の 2.3.7 Elimination のうち、次の部分を引用したものです。

1,25(OH)₂D can also be epimerised by the conversion of the configuration of the hydroxyl-group at the C-3 of the A ring to 3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D. Other vitamin D metabolites can be epimerised as well and are then less biologically active. 3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D showed some transcriptional activity towards target genes and induction of antiproliferative/differentiation activity in human leukaemia cells

³¹ Kamao ら (2004) には、3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D₃ は、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性をヒト骨髄性白血病細胞 (HL-60) に対してある程度示していることが確認された、と記載されている。(参照○) 【s59】

(Kamao et al., 2004).

また、Kamao ら（2004）【s59】を確認したところ、P15897 左列に、次の記載があります。

3-Epi-25(OH)D₃, 3-epi-1α,25(OH)₂D₃, and 3-epi-24,25(OH)₂D₃ were biologically less active than 25(OH)D₃, 1α,25(OH)₂D₃, and 24,25(OH)₂D₃, but 3-epi-1α,25(OH)₂D₃ showed to some extent transcriptional activity toward target genes and anti-proliferative/differentiation-inducing activity against human myeloid leukemia cells (HL-60).

ご意見を踏まえ、評価書案に追記、修正すべき点はございますでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、EFSANDA パネル（2016）からの引用そのものであり、修正を要しないと考えます。

柴田専門参考人：

英語訳の通りで良いのではと思いました。しかし、意味することは、指摘されたとおりであると思います。

松井専門委員：

記述内容に間違いはありませんが、1α,25(OH)₂D₃ と比べると 3-epi-1α,25(OH)₂D₃ の標的遺伝子の転写活性と分化誘導活性は 1/10、抗増殖活性は 1/3 です。「ある程度は (to some extent) ...示した」を入れても良いでしょう。ここでは 1α,25(OH)₂D₃ の代謝の記述ですので、その他の他のビタミン D 代謝物の活性に関する記述は不要です。

事務局より：

Kamao ら（2004）【s59】に記載されている「ある程度は (to some extent)」は、評価書（案）記載の引用元である EFSA（2006）【s16】自体には、記載されておられません。

そこで、例えば、次のように、脚注を付して説明するのはいかがでしょうか。

3-epi-1α,25(OH)₂D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性を示した（Kamao ら（2004）^{脚注○}。（参照○）

【s16】

脚注○ Kamao ら (2004) には、3-*epi*-1 α ,25(OH)₂D₃ は、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性をヒト骨髄性白血病細胞 (HL-60) に対してある程度示していることが確認された、と記載されている。(参照○)

【s59】

本 WG の回答は、次の修正案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (修正案) : ご指摘の記載は、EFSA NDA パネル (2016) からの引用そのものであり、修正を要しないと考えます。なお、EFSA NDA パネル (2016) が参照している Kamao ら (2004) の内容を評価書に記載しました。

⑪ 代謝 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP) (再掲 (2) ⑥)

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、投与開始から 120 時間後までの血漿、臓器、尿及び糞便を試料として代謝物の同定が実施されている。

血漿及び組織中では、未変化体及び多くの代謝物が認められた。25(OH)D₃ 投与群において、主な代謝物として未同定の物質及びジヒドロキシ体 (1,25(OH)₂D₃ 若しくは 24,25(OH)₂D₃ 又はこれらの混合物) が多く認められた。一方、ビタミン D₃ 投与群では、血漿及び腎脂肪以外の組織において、主な代謝物として 25(OH)D₃ 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)

⑫ 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。

代謝 (FDA CDER (2016))

RasH2 マウス (雌雄) に、[³H]25(OH)D₃ を単回皮下投与 (100 µg/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 [³H]25(OH)D₃ であり、最も少ない物質は [³H]1 α ,25(OH)₂D₃ であった。血清

中^[3H]25(OH)D₃ 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79)

(4) 排泄

① 排泄 (ヒト) (Sara ら (1975))

ヒト (正常成人、男性 2 名、女性 1 名) において^[26,27-³H]-25(OH)D₃ の少量 (5 pg) 静脈内投与による分布及び排泄に関する研究が行われ、ビタミン D₃ の 25-ヒドロキシル化の役割に加えて、その代謝物の腸への分泌に肝臓が関与することが見いだされた。

被験者に三重管腔の経鼻十二指腸チューブを装着し、投与後は十二指腸吸引物を 1 時間毎に 30~36 時間集めてサンプルを採取し、残りを腸に戻した。連続採血した血液検体及び投与後 12 日間に排泄された全ての尿及び糞便を分析した。

その結果、最初の 6 時間で投与量の 45%が血漿から急速に消失し、同時に十二指腸で投与量の 17.1%が認められた。その後、血漿中の放射能はよりゆっくりと減少し、24 時間後には投与量の 26.7%になった一方で、腸管の累積放射能は2倍の35.5%となった。糞便の放射能は試験の最初の24.7時間 (平均) において注射用量の 3.03%にすぎず、十二指腸内容物中 ³H の少なくとも 85% が再吸収されたことを示した。尿中への排泄量は少なく、24 時間で投与量の 1.47%、48 時間で 2.30%であり、その後もごくわずかな量であった。

以上のように、投与から 24 時間以内に、放射能の 1/3 は十二指腸の内腔に、おそらく胆汁とともに分泌された。その後、分泌された放射能の 85%以上が腸管で再吸収されたことから、25(OH)D₃ は胆汁酸のような胆汁の他の構成成分と同様に、腸肝循環を受けることを示唆する。(参照80)

② 排泄 (総説) (EFSA NDA パネル (2016))

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

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

妊娠後期 (Wall ら (2016)) 又は授乳期初期 (Ala-Houhala ら (1988a)、Hollis 及び Wagner (2004a)) からのビタミン D の摂取開始は乳汁中のビタミン D の濃度を増加させる可能性があるが、摂取量が大量でない限り、増加の程度は適度にとどまる。(参照 66)

③ 排泄 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP)

胆管カニューレ挿入 Wistar ラット (雄、4 匹) に^[14C]25(OH)D₃ 又は^[14C]

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。

その結果、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中の放射活性の累積排泄率は、表 23 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）

表 23 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
と体 ²⁴	3.8	0.6
合計	97.6	94.4

④ 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（再掲（2）⑥）

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体内残留分の放射活性は、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。試験期間中、24 時間当たりの排泄量に有意な変動はなかった。（非公表）

表 24 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 2}	2.08	1.80
消化管内残留物	3.67	3.36
と体 ²⁴	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

(5) 生理作用

① カルシウムのホメオスタシスへの関与

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

血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲 (2.12~2.62 mM) に維持するため、主に PTH と $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が厳密な調節を行っている。この範囲からわずかでも低下すると、副甲状腺で発現しているカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が増加する。PTH は腎臓に作用し、 1α -水酸化酵素 (CYP27B1) を活性化して $25(\text{OH})\text{D}$ から $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ への変換を促すとともに、骨に作用し骨吸収を増加させる。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は腸管、骨、腎臓で発現しているその受容体の活性化を介して、血清中カルシウム濃度を上昇させる。一方、血清中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺のカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が低下する。また、甲状腺の C 細胞からのカルシトニン (CT) 分泌が増加し、骨吸収を抑制することも、血清中カルシウム濃度の低下に貢献する。腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の産生は血清中リン濃度を低下させるホルモンである FGF23 により抑制される。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、副甲状腺に存在する受容体に作用し、PTH の産生と分泌を抑制する。(参照 36)

b. 生理作用 (総説) (IOM (2011))

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、主に標的細胞の核内に局在する VDR と結合し、遺伝子発現を調節する (Jones ら (1998)、Jurutka ら (2001))。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、血清カルシウム及びリンのホメオスタシスを調節し、骨の形成と維持に作用する (DeLuca (1988)、Reichel ら (1989)、Jones ら (1998))。また、カルシウム及びリンのホメオスタシスに関与しない組織も含め、VDR は体内に広く発現している。VDRE は、多くの遺伝子に認められ、それら遺伝子には細胞増殖、細胞分化及びアポトーシスの調節に関するものも含まれる。(参照 36)

c. 生理作用 (ビタミン総合事典 (2011))

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

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

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

腎臓において、PTH、カルシトニン、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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) の遺伝子はプロモーター領域に VDRE を有しており、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は NPT2a の転写を促進させることでその発現を促進する (Taketani (1998))。

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

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

妊婦では妊娠初期より血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度が上昇し始め、妊娠中期、後期には非妊婦の約 1.5 倍から 2 倍を示す。母体血中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度は主に母体側に作用している。妊娠中母体の小腸 VDR は増加しており、カルシウム吸収は亢進している (Shinki ら (1985))。一方、胎児の VDR は小腸にはほとんど認められず、新生児期に徐々に認められ始める。VDR は骨と皮膚に多く認められ、骨と皮膚の発育に関与していると考えられる。(参照81)

② ビタミン D 過剰時のメカニズム

a. 毒性発現のメカニズム (EFSA Journal (2012))

ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の $25(\text{OH})\text{D}$ の濃度が上昇するが、活性代謝物である $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の濃度は変化しない (Jones (2008)) 又は低下する (IoM (2010)) という報告がある。ただし、高濃度の $25(\text{OH})\text{D}$ 及びその他のビタミン D 代謝物 ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $26,23$ -ラクトンなど) の存在により、DBP の結合能を超えると、 $25(\text{OH})\text{D}$ 及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が遊離する可能性があり、これらの遊離型は標的細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激するとの仮説がある (Bouillon ら (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が $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

1 を合成できないマウスモデルでも観察されており、1,25(OH)₂D₃ではなく
2 25(OH)D₃が毒性を媒介する可能性ことが示唆される (DeLuca ら (2011))。

3 非常に高い血清 25(OH)D₃ 濃度では DBP から 1,25(OH)₂D₃ が遊離する可能
4 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
5 (11 mg/dL) として定義される) を引き起こし得る (Holick (2006)、
6 Pettifor ら (1995)、Vieth (1990))。(参照 38) 【30】

意見・情報 6 :

「ビタミン D を大量に摂取すると」に関する根拠に引用されている資料を確認すると、それらの摂取量はビタミン D の耐容上限量 (18 歳以上、100 マイクログラム/日) の 10 倍から数百倍量であり、通常の食事やサプリメントなどから摂取される量からかけ離れています。そのため、「ビタミン D を大量に摂取すると」に関する具体的な数値の記載が必要と考えます。

事務局より :

「ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D₃ の濃度が上昇するが、活性代謝物である 1,25(OH)₂D₃ の濃度は変化しない (Jones (2008)) 又は低下する (IoM (2010)) という報告がある。」の記載は、EFSA Journal (2012) 【30】からの引用ですが、このうち、「大量に」の部分については、具体的な数値の記載が必要とのご意見です。

EFSA Journal (2012) 【30】が引用する Jones (2008) 及び IoM (2010) について

➤ Jones (2008) 【48】

EVIDENCE FROM STUDIES OF VITAMIN D INTOXICATION IN ANIMALS の項には、例えば、「Shephard and DeLuca(18), who acutely intoxicated rats with graded oral doses of vitamin D₃ (0.65 to 6500 ng/d for 14 d) or 25(OH)D₃ (0.46 to 4600 ng/d for 14 d). (中略) Vitamin D₃ and 25(OH)D₃ concentrations rose to micromolar levels in plasma of rats given the highest intakes of vitamin D₃, resulting in marked hypercalcemia. All dihydroxylated metabolites, including 24,25(OH)₂D₃; 25,26(OH)₂D₃; and 25(OH)D₃-26,23-lactone, also rose to concentrations higher than 100 nmol/L, but the level of plasma 1α,25(OH)₂D₃ remained within the normal range.」といった記載があります。

➤ IoM (2010) とは、【31】と考えられますが、【31】のうち、指定等要請者から提出されている抜粋部分には、EFSA Journal (2012) が引用

している部分は見当たりませんでした。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、EFSA Journal（2012）【30】からの引用そのものであり、また大量に摂取した場合のことであることは明記しているため、修正を要しないと考えます。

柴田専門参考人：

英文を読んでみると、具体的な数値を示すのはむづかしいですね。事務局案がいいですね。

1

意見・情報 7 のコメント番号⑩：

（上記黄色ハイライト部分について）

誤解を招く記述である。

引用されている Jones 2008 はビタミン D 中毒が起こるのは最低でも血清 25(OH)D 濃度が 750 nmol/L(300 ng/mL)を超えた場合と結論付けている。また IOM 2010 では動物実験において一日 650 nmol のビタミン D 投与、または 50,000IU(1250 µg)/kg 体重の投与で血中 25(OH)D 濃度が 1607nmol/L (644 ng/mL)に達し 1,25(OH)₂D 濃度が低下したとまとめている。1250 µg/kg 体重は体重 60 kg で換算すると 75000 µg (75 mg)となる。またここで示されている血清 25(OH)D 濃度も有害事象の基準とされた高カルシウム血症、高カルシウム尿症が起こるとされる濃度よりも高い濃度であり、本評価において提案されている使用基準案とかけ離れた数値である。

また、25(OH)D から活性型である 1,25(OH)₂D₃への代謝の一部は CYP27B1 によって行われている。CYP27B1 の抑制は 25(OH)D₃濃度が高くなった時（上記参照）の他、血中 Ca の上昇による PTH 血中濃度低下によっても起こる。

誤解を招かないよう「耐容上限量の数百倍量のビタミン D 摂取により、血清中の 25(OH)D 濃度が 750－1607 nmol/L (300－644 ng/mL)に達すると活性代謝物である 1,25(OH)₂D の濃度は変化しない(Jones(2008))、または低下する(IOM(2010)) という報告がある。」と書き直すべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載は、EFSA Journal（2012）【30】からの引用そのものであり、また大量に摂取した場合のことであることは明記しているため、修正を要しないと考えます。

頭金専門参考人：

回答案で良いと思いますが、修正する場合でも客観的な数字のみ記載すべきと思います。

柴田専門参考人：

EFSA Journal（2012）【30】からの引用そのもの、ですので、これで良いと思います。

1

意見・情報 7 のコメント番号⑰：

（上記水色ハイライト部分について）

誤解を招く記述である。

CYP24A1 KO ラットにおける体重減少、軟組織の石灰化については、投与量が 110 µg/day/kg の場合に報告されている。（Yasuda2021）これは、50kg のヒトの場合 5.5 mg/人/日に相当する。これは推計摂取量 23.7 µg/人/日と比べると 230 倍近く高い値になる。CYP24A1 が正常に機能している健常者において健康障害の懸念はないと考えられる。ここで述べられているのは代謝に異常があるマウスでの報告であり、本評価への関係性が低い報告を定性的に 25(OH)D が毒性を持つと記述するのは誤りである。25(OH)D が毒性を発現する濃度を明記するかもしくは削除すべきである。

事務局より：

EFSA Journal（2012）【30】には、「However, severe hypercalcaemia and weight loss after administration of vitamin D have been observed in a mouse model which is unable to synthesise 1,25(OH)₂D, suggesting that 25(OH)D rather than 1,25(OH)₂D may be mediating toxicity (DeLuca et al., 2011).」と記載されています。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の記載のうち、「25(OH)D が毒性を媒介することが示唆される」を「25(OH)D が毒性を媒介する可能性が示唆される」に修正いたします。その余については、EFSA Journal（2012）【30】からの引用そのものであり、修正を要しないと考えます。

頭金専門参考人：

NOAEL 等の算出に用いていないので、KO マウスでの報告でも評価書への記載は可能と思います。

柴田専門参考人：

EFSA Journal (2012) 【30】からの引用そのもの、ということなので、これで良いと思います。

b. 毒性発現のメカニズム (IOM (2011))

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」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、腎臓及び心血管の損傷を引き起こす (DeLuca (1974))。

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 (1990)、Jones (2008))。実際、1,25(OH)₂D を作ることができない 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、十分に高濃度の血清レベルの 25(OH)D は、1,25(OH)₂D がない場合でもビタミン 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 (Rowling ら (2007)、Fleet ら (2008))。

過剰摂取後に血漿中で急激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 とされており (Vieth (1990)、Jones (2008)、Stephenson 及び Peiris (2009))、Shephard 及び DeLuca (1980) は、段階的な用量のビタミン D₃ 又は 1,25(OH)₂D をラットに 2 週間投与した結果、明らかな毒性が見られた 650 nmol/日又は 50,000 IU/kg 体重のビタミン D₃ の用量では血中 25(OH)D レベルが 1,607 nmol/L (644 ng/mL) と高値になる一方で、1,25(OH)₂D 値が著しく低下していたことを示した。これらの結果は、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、ほとんどの種で、ビタミン D 中毒は、血漿 1,25(OH)₂D レベルの低下を伴う (Hughes ら (1977)、Shephard 及び DeLuca (1980)、Harrington 及び Page (1983))。一方、血漿輸送タンパク質である DBP から他の蓄積代謝物によって置換された血漿中の「遊離」1,25(OH)₂D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説がある (Vieth (2007)、Jones (2008))。しかし、全体としては、25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられる。(参照 36) 【31】

意見・情報 7 のコメント番号⑱：

(直上の段落の黄色ハイライト部分について)

誤解を招く記述である。

定性的に 25(OH)D による毒性発現があるとする事は「25(OH)D₃ を 1 日当たり 5～50 µg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかった」という有害影響の指標に対する記述と矛盾する。定性的な結論ではなく、定量的に、どの程度で中毒を起こすか示すべきである。前述と同様に耐容上限量の数百倍のビタミン D 摂取および、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が発現するとされる血清 25(OH)D 濃度を大幅に超えた場合、25(OH)D から 1,25(OH)₂D への代謝に支障をきたし毒性が発現することを明記するべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：ご指摘の記載は、毒性発現のメカニズムについて記載したものであり、IOM (2011) 【31】からの引用そのものであることから、修正を要しないと考えます。

頭金専門参考人：

ヒトでの知見とは別な視点で評価しているので、矛盾しているとの指摘はあたらない。本文中に毒性が見られた用量を明記している。

柴田専門参考人：

IOM (2011) 【31】からの引用そのもの、ということなので、これで良いと思います。

③ 生理作用 (ラット) (Petkovich ら (2015)) (再掲 (1) ⑫ a.)

ビタミン D 欠乏餌を 8 週間与えた SD ラット (雄、各群 25 匹) に、25(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 4.5 µg。徐放カプセル³²⁾) する試験が実施された。

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 に上昇し、投与 30 分後に 110 ng/mL、投与 24 時間後に 96 ng/mL に低下した。血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度は投与 4 時間後には 1.1 ng/mL 増加したが、投与

³²⁾ *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。

24 時間後までには投与前の値に戻った。

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 時間後に 16 ng/mL でピークに至り、24 時間後には 10 ng/mL に低下した。血清 1 α ,25(OH)₂D₃ 濃度は漸増し、24 時間後までに 0.6 ng/mL となった。

腎臓における CYP24A1 の発現は、静脈内投与群でベースラインの 40 倍（投与 4～8 時間後）、経口投与群では 6 倍（投与 12 時間後）であった。血清 FGF23 濃度は静脈内投与群で有意に上昇し、24 時間後でも有意に高かった。腎臓 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 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 CYP27B1 発現に変動は認められなかった。

いずれの群においても、投与後 24 時間まで血漿 PTH 濃度は（対照群と比較して）有意に低下したが、血清カルシウム及びリン濃度に有意な変動は認められなかった。（参照 61）

④ 生理作用（マウス）（Rowling ら（2007））

CYP27B1 ノックアウト及び野生型の C57/BL6 マウス（雄、各群 9～10 匹。全 8 群）に、高カルシウム餌又は基礎餌にビタミン D₃ を 1000、10000 若しくは 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）及び骨密度が測定されている。

その結果、CYP27B1 ノックアウトマウスはいずれの投与群でも体重増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、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 が上昇したが、血清 1,25(OH)₂D₃ はノックアウトマウスの高カルシウム餌投与群とビタミン D₃ 強化餌各投与群で大きな差はなかった。ノックアウトマウスで認められた骨密度の低下等は、ビタミン 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 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 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82）

⑤ 生理作用（ヒト前立腺由来細胞）（Munetsuna ら（2014））

ヒト前立腺由来培養細胞（PZ-HPV-7 細胞）に 25(OH)D₃ 又は 1 α ,25(OH)₂D₃ を添加して細胞内への取込、代謝、VDR の核内移行、VDR 標的遺伝子の転写誘導、細胞増殖を調べる試験が実施されている。

その結果、25(OH)D₃ 又は 1 α ,25(OH)₂D₃ を添加した場合のいずれにおいても CYP24A1 遺伝子の転写誘導、細胞増殖抑制等が認められたが、1 α ,25(OH)₂D₃ 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

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 遺伝子のノックダウンによって、その作用は有意に減少した。

試験実施者は、25(OH)D₃添加時の1α,25(OH)₂D₃の生成量のごくわずかで、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。(参照83)

⑥ 生理活性（家禽・ラット）（総説）（EFSA FEEDAP（2005））

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て異なっている。家禽において、ビタミン D の作用の主要な指標であるカルシウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D₃ に比べ 25(OH)D₃ に強く影響されたが、既報の知見におけるその相対的生物活性値には 1.25～4 と幅があった。また、ラットにおいても、指標により活性は異なり、相対的生物活性値は 1.5～5 であった（Blunt ら（1968）、Reeve ら（1982））。(参照 45)

（6）医薬品との相互作用

指定等要請者は、医師らの指導・管理によりビタミン D の適正な給与が行われていない場合、表 25 中、a 及び b の薬剤を服用している患者は、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 代謝阻害又は代謝亢進によるビタミン D 不活化に伴うカルシウムの吸収低下を発症するリスクがあるとしている。また、同表中 c の薬剤を服用している患者においては、ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450）が阻害されることにより、理論的には、血漿 25(OH)D₃ 濃度の変動を引き起こす可能性が示唆されており、薬剤との相互作用によって血漿 25(OH)D₃ 濃度に変動した場合は、カルシウムの吸収に直接関与する 1α,25(OH)₂D₃ の血漿濃度に変動が生じる可能性があり、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の発症が考えられるが、当該薬剤の添付文書等においてビタミン D との相互作用に関する記述はなく、そのリスクの程度は低いと考えるとしている。(参照84、28)

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

表 25 ビタミン D と医薬品との相互作用

	薬剤名／用途	相互作用及び想定されるリスク
a	プレドニゾロン等／副腎皮質ステロイド	ビタミン D 代謝阻害によるカルシウムの吸収低下、長期適用で骨量減少や骨粗鬆症となる可能性あり（参照85、86）
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 代謝を亢進させることによるビタミン D 不活性化及びカルシウムの吸収低

	薬剤名／用途	相互作用及び想定されるリスク
		下（参照 85、87）
c	ケトコナゾール（抗真菌剤）、アタザナビル（抗 HIV 剤）、クラリスロマイシン（抗生物質）、イトラコナゾール（抗真菌剤）、ネルフィナビル（抗 HIV 剤）、リトナビル（抗 HIV 剤）、サキナビルメシル塩酸塩（抗 HIV 剤）、ボリコナゾール（抗真菌剤）、コビススタット（抗 HIV 剤）/シトクロム P450 阻害剤	ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450 : CYP24A1、CYP27B1）の阻害及びそれによる血漿 25(OH)D ₃ 濃度の変動の可能性（参照 22、23、24）

（7）体内動態のまとめ

ア 皮膚に存在する 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。

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。

イ 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、ミセルととも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キ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、脂肪組織などに取り込まれなかったビタミン D₃ は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D₃ となる。

ウ 経口で摂取された 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 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。紫外線の照射、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取量の増加に伴い、血清 25(OH)D₃ 濃度は上昇する。

ビタミン D₃ の吸収効率は、一般的に 55～99%（平均 78%）であるが、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。一方、経口摂取した 25(OH)D₃ は非常に高い効率（100%に近い）で吸収される。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い。また、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D₃ 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経

口摂取した 25(OH)D₃ は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。さらに、ビタミン D₃ の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

意見・情報 7 のコメント番号⑬：

(上記黄色ハイライト部分について)

この文は「また、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D₃ 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D₃ は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。」に続く文であるが、25(OH)D₃ の経口摂取による血清 25(OH)D 濃度の変化がベースラインに影響されないことと、ビタミン D₃ の摂取量が血清 25(OH)D 濃度の変化に影響を及ぼすこととに直接的な関連はなく混乱を招く記述である。削除されるべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の部分については、本ワーキンググループとしては、ビタミン D₃ を摂取した場合と、25(OH)D₃ を摂取した場合との間で認められる体内動態の差違として重要な内容であり、体内動態のまとめとして記載すべきと判断いたしました。

頭金専門参考人：

評価書案の記載は、コメント番号⑬でいう、関連性があるような記載とはなっていない。

柴田専門参考人：

変換割合をどうするか、十分議論した結果、数値を出せないということになりましたね。再検討される時があれば、重要な文章ですな。このままに残しましょう。

ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化の相違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。

循環血中における 25(OH)D₃ の半減期は 15 日とされており、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

1
2
3

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。

意見・情報 7 のコメント番号②0：

(上記黄色ハイライト部分について)

「経口摂取した 25(OH)D₃ は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。」とある以上摂取に対して定常状態に達する期間に関する記述が必要である。

Kunz ら(2016) (非公開)【追 3-d】では半減期と定常状態に関する実験が中心であり、25(OH)D₃ の摂取 10, 15, 20 µg/d に関して半減期をそれぞれ 25, 7, 19.4, 17.4 日としている。半減期 4～5 回相当で 94～97% の定常状態に達しており、このことから定常状態に達する日数は 10 µg/d で 100～130 日、15 µg/d で 78～97 日、20 µg/d で 70～87 日となる。令和 3 年 7 月 28 日開催の第 16 回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおける評価書(案)でも「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」(P89)と横田専門委員コメントがあり、それに対して他の委員の先生方からの反論は記録されていない。なお同委員から「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」という意見が出されているが、これは追加上限値を定めることで解決すべき問題である。

事務局より：

定常状態に達する期間に関する記述の要否についてご意見をお願いします。本 WG としての回答案については、記載の要否の検討結果を踏まえて作成します。

なお、コメント番号②0に記載の、第 16 回 WG における横田専門委員のコメントとは、次のとおりです。

[第 16 回 WG の記載]

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す。

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) 以上ようですが、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。

頭金専門参考人：

意見提出者の意図がよくわかりませんが、横田先生の意見にそって定常状態に達する期間の記述を加えても良いと思いますが、飽和していないことも記載すべきだと思います。

柴田専門参考人：

定常状態，半減期，むつかしいですね．しかし，議論して，この文章になったわけですので，これで良いと思います．

松井専門委員：

「ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化の相違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。」は前の文章から続いており、この文章と以下の半減期の記述の間に改行を入れた方が分かりやすかったです。

なお、まとめて定常状態に達する期間を記載する必要はないと思います。ビタミン D 関連物質の半減期には Kunz ら (2016) の知見を採用していません。

事務局より：

松井専門委員ご意見を踏まえ、「ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化の相違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。」と、その次の文の半減期の記述の間に改行を入れました。

先生方からいただいたご意見を踏まえ、本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：ご指摘の Kunz ら (2016) 【追 3-d】については、体内動態の「(1) 吸収」の項に記載されています。本ワーキン

ググループは、「(7) 体内動態のまとめ」の項に重疊的に記載する必要はないと判断しました。

エ 25(OH)D₃ はビタミン D₃ の通常の代謝物であり、経口摂取された 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。

肝臓におけるビタミン D から 25(OH)D への代謝については、ミトコンドリア型酵素 (CYP27A1) 及びミクロソーム型酵素 (CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3) の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する (Jones G ら (2014))。25 位水酸化反応は、血清 1α,25(OH)₂D 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))。

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。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 PTH が分泌され、PTH により腎臓ミトコンドリア内にある 1α 位水酸化酵素の発現が活性化され、25(OH)D の 1α 位は水酸化され 1α,25(OH)₂D 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 1α 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 位水酸化酵素の発現が活性化され、25(OH)D は 24 位が水酸化され 24,25(OH)₂D となる。

一方、25(OH)D₃ は肝臓でヒト SULT2A1 によって選択的に硫酸抱合を受け 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 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寄与している可能性がある。

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。

オ 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、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

(Jones (2008)、IOM (2010))。ただし、高濃度の 25(OH)D 及びその他のビタミン D 代謝物の存在により、DBP の結合能を超えると、25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D が遊離する可能性があり、これらが標的細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激するとの仮説がある (Bouillon ら (2008))。一方、1,25(OH)₂D を合成できないマウスモデルで、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される (DeLuca ら (2011))。

ビタミン D の過剰摂取後に血漿中で急激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 である (Vieth (1990)、Jones (2008)、Stephenson 及び Peiris (2009))。Shephard 及び DeLuca (1980) は、複数の用量のビタミン 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 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、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 (Hughes ら (1977)、Shephard 及び DeLuca (1980)、Harrington 及び Page (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 1,25(OH)₂D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説もある (Vieth (2007) Jones (2008)) が、全体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられる。

カ 乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D₃ を摂取させた体内動態に関する知見は提出されていない。(参照 48)【補足資料 (1) -1】

2. ヒトにおける知見

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88、89)

本ワーキンググループは、25(OH)D₃ の摂取によるヒトへの有害影響の指標(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害影響の指標と同様と捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

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。

(1) 25(OH)D₃ に係る介入試験

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 51 及び表 52 のとおりである。

なお、乳児、小児及び妊婦については、評価に用いることができる
25(OH)D₃ を摂取させた知見は提出されていない。(参照 48)【補足資料 (1)
-1】

① プラセボを対照とした比較試験

a. 無作為化比較試験 (RCT) (科学的水準³³: A) (Cashman ら (2012)) (再掲 1. (1) ⑧)

健常人 (白人、男性 25 名、女性 31 名、50 歳以上 (平均 57.2±6.3 歳)) を対象にして、表 26 のような投与群を設定し、プラセボ (男性 6 名、女性 10 名)、ビタミン D₃ (男性 5 名、女性 8 名)、25(OH)D₃ (7 µg/日: 男性 7 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 (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 週間後及び 10 週間後に血清 25(OH)D、カルシウム及び PTH 濃度を測定する無作為化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³⁴であり、各群間における有意差はなかった。

³³ 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

³⁴ 背景食のビタミン D は表 51 エビデンステーブルに記載

1 表 26 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

2
3 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
4 血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ投与群と比較して、いずれも有意に高く、
5 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
6 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
7 前と 10 週間後の血清 25(OH)D 濃度を比較すると、ビタミン D₃ 投与群及び
8 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
9 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
10 に増加したが 10 週間後にはそれ以上有意な増加は認められなかった。

11 一方、血清カルシウム濃度は、各投与群とも変化は認められず、高カルシ
12 ウム血症は発症しなかった。血清 PTH 濃度は、プラセボ及びビタミン D₃ 投
13 与群では変化がなかったが、25(OH)D₃ 投与群では 5、10 週後の測定で有意
14 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められな
15 かったとされている。

16 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、
17 血清25(OH)D濃度の増加量により25(OH)D₃とビタミンD₃の効力を比較した
18 場合、1日に補充される25(OH)D₃量は、ビタミンD₃量の4.2倍（対7 µg/日群）
19 及び5倍（対20 µg/日群）に相当するとしている。（参照56）

20 本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である25(OH)D₃ 20
21 µg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類³⁵で3以上の変化はないと判断し
22 た。

23 なお、本試験は、

- 24 ・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
- 25 的である。
- 26 ・ベースラインの血清25(OH)D濃度が20 ng/mL未満の者が対象となってい

³⁵ 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变化
- 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变化
- 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变化
- 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

た。³⁶

- ・背景食としてビタミンDを5.4 µg/日（被験者全員の中央値）³⁷（参照12）摂取していた。
 - ・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。
 - ・試験期間が短く、終了時までに血清 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. 無作為化比較試験（RCT）（科学的水準³³：A）（社内資料（伊藤（2016）））
（再掲1.（3）③）

健康人（日本人、女性、50～69歳、閉経後、1群 21～24名：血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下）を対象として、表 27 のような投与群を設定し、プラセボ、ビタミン D₃ 10 µg/日又は 25(OH)D₃ 10 µg/日を毎朝食後に 1 回、112 日間、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、血中の 25(OH)D、1,25(OH)₂D、カルシウム及び PTH 濃度並びに HbA1c 及び BMI が測定されている。

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	10 µg/日
3) 25(OH)D ₃	10 µg/日

その結果、最終検査時のビタミン D₃ 投与群及び 25(OH)D₃ 投与群の血中 25(OH)D、1,25(OH)₂D 及びカルシウム濃度は、プラセボ群と比較して高い傾向を示した（有意差検定は実施されていない）。また、25(OH)D 濃度は、投与開始前と比較してビタミン D₃ 投与群、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した。1,25(OH)₂D 濃度も同様に、ビタミン D₃ 投与群、25(OH)D₃ 投与群で有意に増加したが、プラセボ群では変化はなかった。

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 D₃ 投与群、25(OH)D₃ 投与群において、カルシウム濃度が基準値（10.2

³⁶ 各群のベースラインの血清 25(OH)D 濃度は表 51 のエビデンステーブル参照

³⁷ ビタミン D の食事摂取基準では、18 歳以上の目安量は 8.5 µg/日である。（参照 12）

mg/dL) ³⁸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 群とも有意な変動は認められなかった。HbA1c はビタミン D₃ 投与群のみ有意に上昇したが、基準値内 (4.6~6.2%) ³⁸ での変動であった。BMI に有意な変化はなく、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)

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類³⁵で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

- ・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。

こと及び本試験は、

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

- ・背景食としてビタミンDを10.9~13.3 µg/日 (平均値) ³⁷摂取していた。

この摂取量はビタミンDの目安量³⁷より多いが、被験者のベースライン血清25(OH)D濃度はビタミンDが充足していないことを示している。

ことに留意すべきと考えた。

c. 無作為化比較試験 (RCT) (科学的水準 ³³ : B³⁹) (社内資料 (清水及び伊藤 (2017))) (再掲 1. (3) ④)

健常人 (日本人、男女 215 名、45~74 歳、1 群 105~110 名 : 血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下) を対象として、表 28 のよう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 回、112 日 (16 週) 間、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、血中の 25(OH)D、1α,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 28 用量設定

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

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 投与群の血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ群と比較し有意に高値 (約 2 倍) であった。最終検査時の 1α,25(OH)₂D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D₃ 群

³⁸ 血液検査を委託した検査機関における基準値

³⁹ 本試験は、無作為化比較試験ではあるものの、プラセボ群と 25(OH)D₃ 群の患者背景のうち、男女比に統計的な有意差があること及び閉経後女性の割合が不明であることから、必ずしも適切にバイアスが制御されたデザインとはいえないため、総合的にその科学的水準は B と分類した。

で試験開始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、試験開始前と比較してプラセボ群で増加し、25(OH)D₃ 群で低下したが有意な変動ではなかった。ただし、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⁴⁰の変動であった。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)

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類³⁵で3以上の変化はないと判断した。

なお、

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

こと及び本試験は、

- ・ 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ており、被験者が限定的である。

- ・ 背景食としてビタミンDを4.27～4.32 µg/日（平均値）³⁷摂取していた。

ことに留意すべきと考えた。

② ビタミン D₃を対照とした比較試験

a. 無作為化比較試験（RCT）（科学的水準³³: A）（Shieh ら（2017））（再掲1.（3）①）

健常人及び患者（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29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 29 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

⁴⁰ 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)

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し、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。一方、血清 1,25(OH)₂D 濃度については、投与前と比較して両群とも増加傾向が認められたが、投与後の血清中濃度に群間で有意な差は認められなかった。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結石症の報告はなかった。（参照 71）

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類³⁵で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、本試験は、

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

b. 無作為化比較試験（RCT）（科学的水準³³：A）（Bischoff-Ferrari ら（2012）、Jetter ら（2014））（再掲 1.（1）⑤）

健常人（白人女性、50～70 歳、閉経後、20 名（各群 5 名））を対象として、表 30 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 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 週間（試験 II）それぞれカプセルで経口摂取させて、25(OH)D₃ の血中動態を比較する試験が二重盲検無作為化並行群間比較試験として実施され、血清 1,25(OH)₂D 濃度、血清及び尿中カルシウム濃度、PTH、血糖並びに免疫マーカーについても測定されている。

表 30 用量設定

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

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

と投与のデータの間に有意差が認められなかったことから、それぞれビタミン D₃ 投与群 (20 µg/日) 及び 25(OH)D₃ 投与群 (20 µg/日) として分析データをまとめて解析している。

その結果、血清 25(OH)D 濃度は、両投与群ともそれぞれ投与開始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 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前より有意に増加し、約 2.2 倍量高く認められた。また血清 1,25(OH)₂D 濃度は、25(OH)D₃ 投与群では投与開始前と比較して有意に増加し、投与終了時には約 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。血清カルシウム濃度と尿中カルシウム/クレアチニン (Cr) 比にも両群間の差は認められず、血漿 PTH 濃度は 25(OH)D₃ 投与群で減少傾向が認められた。試験期間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 54、53)

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類³⁵で3以上の変化はないと判断した。

なお、

- ・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である。
 - ・25(OH)D₃ 投与群で収縮期血圧の有意な低下 (約 5 mmHg) が認められている。
 - ・血清 25(OH)D 濃度は、4 か月でほぼ定常値になっている。
- こと及び本試験は、
- ・選択基準 (血清 25(OH)D 値が 8~24 ng/mL、BMI が 18~29 kg/m² 等) を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。ことに留意すべきと考えた。

c. 無作為化比較試験 (RCT) (科学的水準³³: A) (Vaes ら (2018)) (再掲 1. (1) ⑩)

健常人 (男女、65 歳以上、59 名 (1 群 14~16 名) 血清 25(OH)D 濃度が 25~50 nmol/L (10~20 ng/mL)) を対象として、表 31 のとおりビタミン 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る無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清 25(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃ 及び 24,25(OH)₂D₃ 濃度、血清及び尿中カルシウム並びに血漿 PTH 濃度が測定されている。

表 31 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

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。血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度は、全ての投与群で増加した⁴¹が、試験終了時においても投与群間で有意差はみられなかった。血清 24,25(OH)₂D₃ 濃度は、各投与群で時間とともに増加し、その変化は 25(OH)D₃ 濃度と相関していた。試験終了時の血漿 PTH 濃度は、25(OH)D₃ 15 µg 投与群で同 5 µg 投与群よりも有意に低かった。試験終了時の血清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、各被検物質摂取による有害事象の報告はなかった。(参照 58)

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である 25(OH)D₃ 15 µg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類³⁵で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

- ・血清 25(OH)D₃ 濃度は投与量に依存して増加している。
- ・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。
- ・1,25(OH)₂D₃ 濃度は全ての投与群で増加するが、投与群間で有意差はみられなかった。

こと及び本試験は、

- ・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。
 - ・背景食としてビタミン D を 3.3～4.2 µg/日（平均値）³⁷ 摂取していた。
- ことに留意すべきと考えた。

d. 無作為化比較試験（RCT）（科学的水準³³：A）（Navarro-Valverde ら（2016））（再掲 1.（1）⑨）

⁴¹ 血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度

ベースライン値：	68.0～79.4 pmol/L [28.3～33.1 pg/mL]
終了時（各群の平均値）：ビタミン D ₃ 群	92.4 pmol/L [38.5 pg/mL]
25(OH)D ₃ 5 µg 群	85.8 pmol/L [35.7 pg/mL]
25(OH)D ₃ 10 µg 群	79.3 pmol/L [33.0 pg/mL]
25(OH)D ₃ 15 µg 群	92.0 pmol/L [38.3 pg/mL]

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（血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度 $38.7 \pm 4.2 \text{ nmol/L}$ ($15.5 \pm 1.7 \text{ ng/mL}$))) を 10 名ずつ 4 群に割り振り、表 32 のとおりそれぞれビタミン D_3 ($20 \text{ }\mu\text{g/日}$) 又は $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($20 \text{ }\mu\text{g/日}$ 、 $266 \text{ }\mu\text{g}$ を 1 回/週又は $266 \text{ }\mu\text{g}$ を 1 回/2 週) を 12 か月間経口投与する無作為化並行群間比較試験が実施され、6 か月後及び 12 か月後に血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度、血清及び尿中カルシウム並びに血清 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 32 用量設定

群	被験物質	用量設定
①	ビタミン D_3	$20 \text{ }\mu\text{g/日}$
②	$25(\text{OH})\text{D}_3$	$20 \text{ }\mu\text{g/日}$
③		$266 \text{ }\mu\text{g/週}$
④		$266 \text{ }\mu\text{g/2 週}$

その結果、ビタミン D_3 投与群（①群）と比較して $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群（②～④群）ともに、血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 D_3 投与群（①群）と比較して $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 D_3 投与群（①群）と比較して $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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。12 か月後の血清カルシウム濃度並びに 6 か月及び 12 か月後の尿中カルシウム/Cr 比は、ビタミン D_3 投与群（①群）よりも $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群（②～④群）の平均値が高かったが、いずれも基準値範囲内の変動であった。血清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。PTH は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群でビタミン D_3 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 57）

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である $25(\text{OH})\text{D}_3$ $266 \text{ }\mu\text{g/週}$ （1 日当たりに換算して $38 \text{ }\mu\text{g}$ ）を摂取してもヒトにおける影響の分類³⁵で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

- ・血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 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、

終了時まで定常状態に至ったか不明である。
 こと及び本試験は、
 ・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、
 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。
 ・安全性評価のためには被験者数が少ない。
 ・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。
 ・群間差に関する統計学的検定結果の多くが本文及び図表に示されていない。
 ことに留意すべきと考えた。

e. 無作為化比較試験（RCT）（科学的水準³³: A）（DSM 社社内資料（Kunz ら（2016））（再掲1.（1）⑥）

健康人（男女、50歳以上、女性は閉経後、91名（1群22～24名））を対象として、表33のとおりビタミンD₃を20 µg/日又は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25(OH)D及び代謝物1,25(OH)₂D₃、血清及び尿中のカルシウム及びCr、血清PTH濃度が測定されている。

表 33 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

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

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（39～193 pmol/L（16.2～80.4 pg/mL））の範囲内であった。血清PTHはビタミンD投与群で25(OH)D₃投与群に比較して有意に増加したが、いずれの群でも正常範囲（1.6～6.9 pMol/L）内の値であった。投与終了時の血中

カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度には、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。(非公表)

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である25(OH)D₃ 20 µg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類³⁵で3以上の変化はないと判断した。

なお、本試験は、

- ・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者を対象としており、被験者が限定的である。
 - ・一部⁴²（参照²⁹）を除き、ベースラインの血清25(OH)D濃度が低い者が対象となっていた。
 - ・安全性評価のためには被験者数が少ない。
 - ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。
- ことに留意すべきと考えた。

f. 非盲検比較試験（non-RCT）（科学的水準³³：B⁴³）（Barger-Lux ら（1998）） （再掲 1.（1）⑦）

健康人（男性、平均28±4歳、116名（1群10～14名））を対象に、表34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、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濃度に加え、血清カルシウム、リン、PTH濃度が測定されている。

表 34 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、1.0 及び 2.0 µg/日

その結果、ビタミンD₃投与群では血清ビタミンD₃及び25(OH)D濃度が、25(OH)D₃投与群では血清25(OH)D濃度が、1,25(OH)₂D₃投与群では血清

⁴² 指定等要請者は、ビタミンD₃ 20 µg/日及び25(OH)D₃ 20 µg/日の両群で、試験開始時の血中25(OH)D₃濃度からビタミンDが充足している者が1例ずつのみいたとしている。（参照²⁹）

⁴³ Barger-Lux ら（1998）では、25(OH)D₃の体重当たりの投与量とΔ25(OH)D₃との関連性が調べられており、この結果から、被験者の体重には各群内で約2倍の差があることが認められる。血清カルシウム濃度については測定された値が記されておらず、また、25(OH)D₃の体重当たりの投与量との関連性についても記載されていない。このため、血清カルシウム濃度については適切に統計学的、分析的手法がとられた上で報告がなされているか、摂取量の評価が適切に行われているかという点については必ずしも適切とはいえないと考えられたが、総合的にはその科学的水準はBと分類した。

1,25(OH)₂D 濃度が、それぞれ有意に増加し、明らかな用量依存性を示した。また、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与はいずれも血清 1,25(OH)₂D 濃度を変化させなかった。

著者らは、摂取されたビタミン D₃ が肝臓中で 25-ヒドロキシラーゼにより 25(OH)D₃ へ水酸化される過程であるヒドロキシ化が飽和を伴う代謝である可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、ビタミン D₃ 250 及び 1,250 µg/日投与群、25(OH)D₃ 50 µg/日投与群、1,25(OH)₂D₃ 1.0 及び 2.0 µg/日投与群で、投与前と比較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は、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与群では影響はなかった (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た)。(参照 55)

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である 25(OH)D₃ 50 µg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類³⁵で3以上の変化はないと判断した。

なお、

- ・ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ はいずれも血清 1,25(OH)₂D 濃度を変化させなかった。

こと及び本試験は、

- ・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、被験者が限定的である (若年層等)。
- ・1,25(OH)₂D₃ 投与群ではカルシウムが多い食品の摂取を制限している。
- ・摂取期間と被験者の都合を考慮して被験物質の割付が決定されている (非盲検。供与物質の用量の割り付けは無作為化されている)。
- ・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 (25(OH)D₃ 摂取群では4週間)。終了時までに血清 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。有害事象の有無について記載がない。
- ・群間差について統計学的検定が実施されていない。

ことに留意すべきと考えた。

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)

a. 無作為化比較試験 (RCT) (科学的水準³³: A) (Peacock ら (2000)、特定集団) (骨への影響に関する疫学研究) (再掲 1. (3) ②)

健康人 (白人男女、60 歳以上 (平均年齢: 男性 75.9 歳、女性 73.7 歳)、高齢により骨密度が減少している人々、1 群 132~135 名) を対象にして、表 35 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、大腿骨上部端の骨量及び骨構造への影響を調べる二重盲検無作為化比較試験が実施され、血清 25(OH)D₃ 濃度、血清 1,25(OH)₂D 濃度、血清及び尿中カルシウム、血清 PTH 等に加え、骨組織に対する有効性指標（骨密度等）が測定されている。

表 35 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)

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

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た。それらのうち 97.5 nmol/L (39.1 ng/mL) 未満の被験者は 10 名であり、250 nmol/L (100.2 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、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 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、被験物質投与による重大な有害事象は発生しなかった。(参照 72)

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類³⁵で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

- ・ 25(OH)D₃群で尿中カルシウム排泄量及び尿中カルシウム/Cr比がプラセボ群よりも増加（尿中カルシウム排泄量：P<0.05、尿中カルシウム/Cr比：有意差なし）している。

こと及び本試験は、

- ・ 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、被験者が限定的である（高齢者等）。結果的に全員白人であった。

ことに留意すべきと考えた。

(2) 25(OH)D₃に係る症例報告等

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））

スペインの医薬品安全性監視システム（SEFV-H）は、2011 年 10 月までに Hidroferol®（25(OH)D₃ 製剤）使用後に ~~の有害事象として~~ 27 報、計 159 件の ~~有害事象の~~ 症例報告 ~~（adverse reactions）~~ を受けた。主な有害事象は代

1 謝及び栄養性疾患（14 件）、神経系疾患（11 件）、一般的障害（9 件）及び
2 胃腸系疾患（8 件）であった。27 報中 10 報（37%）で 1 件以上の代謝及び
3 栄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
4 ビタミン D 過剰症（2 例）並びにビタミン D 過剰症（2 例））が認められ、
5 それらのうち 4 例（高カルシウム血症（3 例）及びビタミン D 過剰症（1 例））
6 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
7 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
8 製剤の投薬中止後に回復した。（参照 90）【53 の参考文献 19 の参照 6】
9

意見・情報 7 のコメント番号②（二つ目）：

（黄色ハイライト部分について）

指定等要請者の和訳ではあるが、提出資料では「2011 年 10 月まで、SEFV は Hydroferol が疑われる薬剤とする 27 件の任意の報告を受け取り、合計 159 件の副作用が報告されている」と回答している。即ち本資料では、“Hydroferol が疑われる薬剤とする”と“Hydroferol の投薬中止後に回復したことに注意すべきである。”に留めており、Hydroferol が副作用の直接の要因であると明言していない。因果関係や被験者の状況が明確でないまま本評価書（案）で症例報告として Hydroferol が副作用の直接の原因であるような取り上げた方は、誤解を招く説明であり、より正確な記述に修正するか、削除が適切と考える。なお次資料（参照 91）【53 の参考文献 19】において、Dolade らにより改めて検証が行われている。

一方で Hydroferol は、カプセルでは 266 µg、液剤では 100 µg/mL と指定等要請者が提案しているサプリメント由来の 10 µg に比べ用量が大変高い医薬品である。過剰症を発症する 25OHD₃ 量が明確に記されておらず、Hydroferol に起因するか明確でないまま症例として事例を挙げるのは慎重を期すべきである。

事務局より：

黄色ハイライト部分の記載につき、「Hydroferol が副作用の直接の原因であるような取り上げた方は、誤解を招く説明であり、より正確な記述に修正するか、削除が適切」とのご意見です。

本資料はスペインにおける医薬品安全監視情報【53 の参考文献 19 の参照 6】であり、adverse reactions（原文では reacciones adversas）に関する報告をまとめたものです。原文に即して修正しましたのでご確認ください。また、b. 及び c. についても記載の整合を図るとともに、b. について原文を踏まえた修正を行ってはいかがでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：当該報告は、スペインにおける医薬品安全監視情報であり、**adverse reactions**（原文では **reacciones adversas**）に関する報告をまとめたものです。ご指摘を踏まえて記載を修正しました。

柴田専門参考人：

良いと思います。

朝倉専門委員：

adverse reactions の和訳は「副反応」「有害事象」が一般的と考えられます。

評価書修正の方向性としては、

- **adverse reactions** の訳は元通りで変更せず（副作用報告や有害事象といった言葉はそのまま使用する）。
- 「以上は、症状が **Hidroferol** の投与後に出現し、投薬中止後に回復したことから、**Hidroferol** の副作用として報告されているが、**Hidroferol** が副作用の直接の要因であるとは明言されていない。」の一文を、（２）
a. の最後の部分の“・・・。これらの症例のうち 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** 製剤の投薬中止後に回復した。（参照 90）【53 の参考文献 19 の参照 6】”の後ろあたりに入れてはどうでしょうか。

事務局より：

（朝倉専門委員ご意見の）「以上は、症状が **Hidroferol** の投与後に出現し、投薬中止後に回復したことから、**Hidroferol** の副作用として報告されているが、**Hidroferol** が副作用の直接の要因であるとは明言されていない。」の追記の要否のご検討をお願いします。

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

SEFV-H は、1983 年から 2012 年の間に **Hidroferol**®（**25(OH)D₃** 製剤）の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（**adverse reactions**）を受け、そのうちの 10 例は過去 2 年間の報告であった。

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

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。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、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、Hidroferol®は高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症以外の原因はから除外された。（参照 91）【53 の参考文献 19】

c. 症例報告（医薬品の副作用報告）（Martínez ら（2015））

高血圧症、難聴、高脂血症、左脚ブロック、間欠性跛行の既往のある 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 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 mg/dL）、Cr 濃度は 2.1 mg/dL（基準値 0.7～1.2 mg/dL）、カルシウム濃度は 14.5 mg/dL（基準値 8.5～10.5 mg/dL）、リン酸塩濃度は 2.3 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 8～42 ng/dL）⁴⁴、1,25(OH)₂D 濃度は 14.9 pg/mL（正常値 18～71 pg/mL）、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回復した。（参照 92）【53 の参考文献 18】

意見・情報 7 のコメント番号㉑：

（黄色ハイライト部分について）

評価書（案）の他の箇所と 25(OH)D₃ の表記単位が異なり少量の摂取量であるとの誤解を与える可能性がある。266 µg と表記を変更すべき。なお本症例報告は、評価書（案）に示された 25(OH)D₃ の一日摂取量の推計 23.7 µg/人/日の 11.2 倍に相当する量を 1 g/日のカルシウムと共に 5 か月間摂取して発生した有害事象であることに留意が必要であり、その旨記述するか、事例として挙げることに慎重を期すべきである。

事務局より：

黄色ハイライト部分のうち、「0.266 mg/日」の記載は、少量の摂取量との誤解を与える可能性があるため、「266 µg/日」とすべき等のご意見です。

「0.266 mg/日」は、Martínez ら（2015）【53 の参考文献 18】からの引

⁴⁴ 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。

用ですが、現在の評価書案の記載について、追記、修正等すべきでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘の単位等については、Martínez ら（2015）【53 の参考文献 18】を引用して記載したものであり、修正を要しないと考えます。

柴田専門参考人：

引用した文章であれば、修正してはいけないと思います。

（３）25(OH)D₃に係るヒトにおける知見のまとめ

ア 有害影響の指標について

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。

本ワーキンググループは、25(OH)D₃ の摂取によるヒトへの有害影響の指標（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害影響の指標と同様と捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

イ 25(OH)D₃ を 1 日当たり 5～50 μg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかったが、血清 25(OH)D₂ 又は 1,25(OH)₂D₂ 濃度の上昇が認められた血清 25(OH)D₃ の上昇が認められ、また、1,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇が認められる場合もあった。

上記 1.（7）のとおり、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、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しており、全体としては 25(OH)D の蓄積がビタミン D 中毒を引き起こす重要な要因であると考えられる。

25(OH)D₃ をヒトが摂取した場合の知見で提出されたものは、**ビタミン D が充足していない者⁴⁵を対象としている**こと、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考える。

⁴⁵ 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【s47】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。本評価書において、ビタミン D が充足していない者とは、血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 未満の者をいう。

意見・情報 7 の全体のコメント 2.、コメント番号⑤も同旨：

「ビタミン D が充足していない者を対象としている」とあるが、「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」では血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度の参照値は 20 ng/mL とあり、この参照値を欠乏・不足の基準値と考えれば、提出したデータにはビタミン D が充足している集団が含まれることになり、国民を代表していると考えることができる。食品健康影響評価のようなレギュラトリーサイエンスは、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」(第 4 次科学技術基本計画平成 23 年 8 月 19 日閣議決定)であり、本ワーキンググループでみられた評価方針である全国民の個別の事情やケースを全て正確に確認して全ての国民の安全性を確保することは理想であるが現実的に不可能である。従って、レギュラトリーサイエンスの原則に則り科学的かつ合理的に評価すべきで、国民を代表するデータを示しているのもそのデータから判断できると考える。

事務局より：

評価書案では、「ビタミン D が充足していない者」が「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」【s47】の判定基準にある「血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/ml 未満」の者である旨が明記されていないので、これを明記することとしてはいかがでしょうか。

案：「ビタミン D が充足していない者」に次のように脚注を付す。

脚注○ 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【s47】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。本評価書において、ビタミン D が充足していない者とは、血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 未満の者をいう。

本WGの回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：日本人の食事摂取基準 (2020 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書【s29】では、日本内分泌学会・日本骨代謝学会が 2017 年に発表した「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」を引用した上で、「食事摂取基準の参照値として (中略) 20 ng/mL を参照値とすることには、一定の妥当性があるものと考え、20 ng/mL を参照値とした。」とされています。

上記を踏まえると、日本人の食事摂取基準 (2020 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書で「20 ng/mL を参照値とした。」とあるのは、あくまで食事摂取基準の参照値としてであると考えられます。本ワーキンググ

ループは、「ビタミン D が充足していない者」については「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」を参考に、「血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 未満」の者が適当と判断しました。また、本評価書では、ビタミン D が充足していない者とは、血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 未満の者を指す旨を評価書に記載しました。

柴田専門参考人：

むつかしいです。

朝倉専門委員：

「ビタミン D が充足していない者」に明確な定義をつけるのは良いと思います。

松井専門委員：

「ビタミン D が充足していない者を対象としていること」に関して、要請者の提出した知見では 2 例がビタミン D を充足していましたが、回答（案）で良いと思います。

1

事務局より：

上記イ中、2 段落目（緑ハイライト）は、「1.（7）のとおり、」とあるように、1. 体内動態の「（7）体内動態のまとめ」の項から引用していますが、本項（2.（3））は、「25(OH)D₃に係るヒトにおける知見のまとめ」の項なので、ここで引用する要否についてご意見をお願いします。

石見専門参考人：

ハイライトされた文章について、この部分で引用する必要はないと考えます。

2

3 ウ 症例報告としては、スペインの医薬品安全性監視システム（SEFV-H）よ
4 り、医薬品として使用された 25(OH)D₃ 製剤に起因する高カルシウム血症、
5 ビタミン D 過剰症が報告されており、その内訳は誤投与による偶発的過剰投
6 与又は慢性腎不全の既往のある患者であり、重篤な症状のものは入院加療を
7 必要としたが投薬の中止により回復した。同じく医薬品の副作用報告として
8 高血圧症、難聴、高脂血症等の複数の既往のある 81 歳の女性が、骨粗鬆症
9 性脊椎骨折の後に 1,000 mg/日のカルシウム及び 0.266 mg/日の 25(OH)D₃ 相
10 当のカルシウム補給剤を 5 か月間摂取し、ビタミン D 中毒に続発する代謝性
11 脳症、脱水症及び高カルシウム血症と診断された例が報告されているが、非

経口的水分補給及び利尿剤投与により回復しており、いずれの症例も高カルシウム血症の診断後に適切な処置を施すことにより回復している。

エ 乳児、小児及び妊婦については、評価に用いることができる $25(\text{OH})\text{D}_3$ を摂取させた知見は提出されていない。

(4) ビタミンDに係るヒトにおける知見

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36のとおり、それぞれ提出されている。

a. メタアナリシス (Malihi ら (2019))

著者らは、ビタミンD₂又はD₃2800 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、全有害事象、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D₃2800 IU/日(70 µg/日相当量)以上を1年間以上成人に投与し、全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)で報告されていたが、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)が報告し、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は3報(被験者総数276名)あり、ビタミンD投与による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。

結論として、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せることはなかったとしている。(参照 88)

b. メタアナリシス (Vieth (1999))

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 89)

血清 25(OH)D 濃度の測定結果がある 12 報 (被験者総数は不明) から、投与後の群平均血清 25(OH)D 濃度と 1 日当たりの投与量の関係が用量反応曲線として示されている。投与量が 500 µg/日までは、血清 25(OH)D 濃度は、約 75~220 nmol/L (30.0~88.1 ng/mL) の狭い範囲に維持され、これは、生体内に血清 25(OH)D を調節してビタミン D 摂取量変化の影響を緩衝する恒常性維持機能があることによって説明できるとしている。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いる。

本レビューの報告当時 (1999 年)、米国におけるビタミン D の食事摂取基準は 5 µg/日であり、筆者はその根拠を調べたが、成人を対象として、250 µg/日のビタミン D 摂取によって、血清 25(OH)D 濃度増加に随伴した毒性が認められたといった報告は未だに確認していないと述べている。また、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 (Lifeguard) の人の平均血清 25(OH)D 濃度は 100 nmol/L (40.1 ng/mL) より高値であることから、筆者は血清 25(OH)D 濃度が 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、ビタミン D 中毒による高カルシウム血症は、常に 220 nmol/L (88.1 ng/mL) 以上の血清 25(OH)D 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 200 nmol/L (80.1 ng/mL) よりかなり高い濃度であり、この濃度に到達するには、1000 µg/日以上 of ビタミン D 摂取を要したことから、筆者は、1000 µg/日をビタミン D 摂取の控えめな LOAEL に相当するとみなすことができると述べている。

表 36 ヒトにおけるビタミン D 投与試験

対象者 性別、年齢	摂取量 (μg /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)) 注	有害影響	参考文献
健常者67名 男性 平均年齢 38.7 $\pm$ 11.2 歳	0 25 125 250	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）	-11.4 (-4.6) 12.0 (4.8) 91.3 (36.6) 158.4 (63.5)	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、試験終了後も 2.6 mmol/L を超える被験者はなかった。	Heaneyら（2003） （参照93）
健常者24名 男性 平均年齢31 歳（22～47歳）	0 約190 (450 μg を週3回)	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。日光への過剰なばく露なし 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） 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）	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、C _r 、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（1986） （参照94）
健常者98名（うち閉経後女性56名）、平均年齢52.2 $\pm$ 1.0歳	15 100	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) # 92.9 (37.2) #	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なかった。	Fuら（2009） （参照95）
健常者61名、平均年齢41 $\pm$ 9歳	25 100	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（記載なし）	25.4 (10.2) # （投与3か月最高値に達した時点での増加量） 58.5 (23.4) # （投与3か月最高値に達した時点での増加量）	血清カルシウム濃度に影響はなかった。 尿中カルシウム排泄量に影響はなかった。	Vietthら（2001） （参照96）
健常者80名 年齢18～60歳 男女各40名	プラセボ 100 (700/週)	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ばく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) DC 65.3 (26.2) DLF 69.4 (27.8) DS+ 59.3 (23.8) DS- 59.3 (23.8)	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97）
5108名、平均年齢65.9 $\pm$ 8.3歳	プラセボ	2.5～4.2年	ニュージーランド国、オークランド（南緯約37度*） 日光照射状況（記載なし） 背景食（記載なし）	血清25(OH)D濃度は、各群から10%のサンプルを無作為抽出し測	ビタミンD投与群419名（16.5%）及びプラセボ群399名（15.8%）が一つ以上の有	Malihiら（2019） （参照98）

対象者 性別、年齢	摂取量 (μg /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)) 注	有害影響	参考文献
	約80 (25 00 μ g/ 月)		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、腎臓結石、サルコイドー シス、上皮小体疾患、胃バイパス手術の既 往のある候補者は除外	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50 nmol/L (20 ng/mL) 以上高値であつ 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。	害事象を報告した (自己申告)。 報告された有害事象 数については、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。	

1 注) 平均値。

2 * 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。

3 # 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
4 を減じた。

5

6 ② ビタミンDの摂取に係る症例報告

7 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37の
8 とおりである。

9

10 表37 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 μg /調 理用油g	ビタミンD ₃ を 50000 μg /g 含有 する調理用油を 摂取	1,162 $\pm$ 247 [847～1,652] nmol/L (465.6 $\pm$ 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 (腹部の痙攣、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 $\pm$ 0.33 mmol/L、 血清25(OH)D濃度は、1,162 $\pm$ 247 [847～ 1,652] nmol/L (465.6 $\pm$ 99.0 [339.4～661.9] ng/mL)、血清1 α ,25(OH) ₂ D濃度(106 $\pm$ 86 pmol/L (44.2 $\pm$ 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 $\pm$ 600 pmol/L (356.6 $\pm$ 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99)
男性2名(29 歳、63歳)	42000 μg /日 ×7か月	ビタミンD ₃ を 多く含有した テーブルシュ ガーを毎日摂 取	29歳：3,700 nmol/L (1482.4 ng/mL) 63歳：1,555 nmol/L (623.0 ng/mL)	急性腎障害(則腹部痛、結膜炎、食欲不振、発 熱、悪寒のどの渴き、嘔吐) 血清25(OH)D濃度からビタミンD中毒と診断さ れた。 29歳の血清1 α ,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歳の血清1 α ,25(OH) ₂ D濃度は、151	Viethら (2002) (参照100)

対象者	投与量	背景	血中25(OH)D濃度	主な症状	参考文献
				pmol/L (62.96 pg/mL)、血清カルシウム濃度は、3.82 mmol/L であった。	
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	疳痛、便秘で来院。血液検査で高カルシウム血症。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101)
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/Cr比は4か月後に投与前の値に戻った。	Battistaら (2013) (参照102)
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103)
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/Cr比が増加した。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104)

1

2 ③ ビタミンDに係るヒトにおける知見のまとめ

3 a. 高カルシウム血症又は高カルシウム尿症

4 ビタミンDの高用量、長期間投与によって高カルシウム血症がみられた10
5 報のメタアナリシスの結果より、ビタミンD投与による高カルシウム血症発症
6 の累積相対リスクは有意差の有無のボーダーライン (p=0.05) であり、高カル
7 シウム尿症の累積相対リスクは増加傾向にあったが有意でなかった (Malihi

1 ら (2019))。また、薬理学的量のビタミン D を長期間投与した研究結果より、
2 毒性影響として高カルシウム血症が認められた患者の血清 25(OH)D 濃度は 200
3 nmol/L (80.1 ng/mL) よりかなり高く、Vieth (1999) は、この濃度に達する
4 に要する 1000 µg/日をビタミン D 摂取の控えめな LOAEL に相当するとみな
5 すことができると述べている。さらに、健常者を対象にビタミン D を 100 µg/
6 日以上 (最高 250 µg/日) 又は長期間 (～4.2 年) にわたり投与した試験 6 報の
7 報告の知見では、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症は認められていない。
8 (参照 88、89、93、94、95、96、97、98)

9 症例報告等としては、誤って高用量のビタミン D を摂取、服用した症例が 4
10 例で、いずれも高カルシウム血症を発症し、うち 3 例は臨床症状を呈したが、
11 いずれも摂取の中止と適切な治療によって症状は消失し、血中カルシウム濃度
12 は正常に回復した。そのほか 100 µg/日又は 200 µg/日を通算 6 年間摂取した健
13 常人の例では血清及び尿中カルシウムに大きな変化はなく、多発性硬化症の療
14 法として長期間ビタミン D を服用した 2 症例では、血中カルシウム濃度をモニ
15 ターすることによって高カルシウム血症の発症は予防された。(参照 99、100、
16 101、102、103、104)

3. 毒性

(1) 遺伝毒性

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 38 のとおりである。

表 38 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 社社内資料 (2013) (非公表) (参照 1)
	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 社社内資料 (2016) (非公表) (参照 1)
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 社社内資料 (2004) (非公表) (参照 1)
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (Wistar、雄、各群 5 匹) (骨髓細胞)	10、25、50 mg/kg 体重 2 回経口投与 (24 時間間隔)	陰性	DSM 社社内資料 (2016) (非公表) (参照 1)

以上の結果から、本ワーキンググループは、25(OH)D₃ の遺伝毒性は認められないと判断した。

(2) 急性毒性

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 39 のとおりである。

表 39 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)	参考文献
SD ラット (性別・匹数非公表)	> 320	DSM 社社内資料 (1975) (非公表) (参照 1)
Wistar ラット (性別・匹数非公表)	> 200	DSM 社社内資料 (2004) (非公表) (参照 1)

(3) 反復投与毒性

① ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験 (DSM 社社内資料 (2014)、GLP) (再掲 1. (2) ⑤)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、25(OH)D₃ 製剤を表 40 の用量で 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)

表 40 用量設定

製剤として (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) として (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、雌の 180 µg/kg 体重/日投与群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
- ・ ナトリウム排泄量減少：雄 60 µg/kg 体重/日以上
- ・ 塩化物排泄量減少：雌 60 µg/kg 体重/日以上
- ・ カルシウム/Cr 比の高値：雌雄 7 µg/kg 体重/日以上

ただし、回復期間終了後は雄の 180 µg/kg 体重/日投与群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項目があったが、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、投与とは関連がない変化とされている。カルシウムの尿中排泄量の増加は被験物質の生理的作用に対する自然適応性変化であり、後述の腎臓の石灰沈着もこれに関連した現象と考えられるが、毒性的意義はないとしている。

病理組織学的検査の結果、腎臓において、20 µg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で片側性にごく軽度から中等度の石灰沈着及び軽度の腎盂腎炎並びに雌の

20 µg/kg 体重/日以上 of 投与群で投与終了時に軽度の尿路上皮の過形成が認められた。雌の卵巣における間質細胞の肥大（両側性、軽度）の発生頻度が 60 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。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ていることから、腎臓の病理所見についてはさらにピアレビューを受け、所見の種類、発現部位、範囲、程度について総合的に判断した結果、本試験で見られた石灰沈着はビタミン D₃ の毒性所見とは合致しないとされ、病変の成因については、おそらくは投与された製剤中の他の成分の影響であろうとされている。

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

以上のことから、試験実施者は、雌雄ともに被験物質投与に起因する毒性的影響は認められていないとして、本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は 180 µg/kg 体重/日（被験物質製剤 13.4 mg/kg 体重/日）とし、NOEL は設定できないとしている。（非公表）

本ワーキンググループは、腎臓の石灰沈着については、認められた所見がビタミン 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ないこと、腎臓機能障害を示唆する検査値異常がないこと及び石灰沈着局所において細胞の器質的な変化を伴わないことから、毒性学的な意義の乏しい変化であると考えた。腎盂腎炎及び尿路上皮の過形成については、発生頻度は低く、尿中のカルシウム排泄量の増加及び腎盂における石灰沈着による二次的作用であると考えられることから、25(OH)D₃ の毒性所見ではないと判断した。卵巣の間質細胞の肥大については、両側性に発生しており、その発生頻度には用量依存性が見られるものの、対照群でも 1 例発生していること、病変の程度は軽度であること、卵巣重量には変化が認められないこと、回復試験において十分な回復性を示したこと、さらに、後記②ラット 6 か月間反復経口投与試験（DSM 社社内資料（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 体重/日と判断した。

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

にて引用)

SD ラット (雌雄、各群 15 匹) に 25(OH)D₃ を、表 41 のような投与群を設定して、6 か月間混餌投与する試験が実施されている。(非公表)

表 41 用量設定

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

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

投与の影響とされる病理組織所見は表 42 のとおりである。

表 42 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

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 例にもみられている。

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

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

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

FDA CDER (2016) は、高用量の投与群でみられた雌の腎臓の石灰沈着の増加及び雄の尿結石を投与に起因した毒性としている本試験の結果を引用し、薬理作用に関連する影響と評価している (参照 79)。

本ワーキンググループは、40 µg/kg 体重/日以上の投与群において腎臓の石灰沈着又は尿路結石が認められているものの、細胞の器質的な変化を伴わない変化であり、上記①ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験 (DSM 社社内資料 (2014)) の結果も踏まえ、毒性所見ではないと判断し、本試験における NOAEL は、最高用量である 120 µg/kg 体重/日と判断した。

(4) 発がん性

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

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（FDA CDER (2016)）、GLP）

rasH2 マウス（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl、雌雄、各群 25 匹）に 25(OH)D₃ を、表 43 のような投与群を設定して、26 週間皮下投与する試験が実施されている。

表 43 用量設定

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

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

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

これらの結果より、FDA CDER（2016）は、本試験条件下において、25(OH)D₃ に発がん性は認められないとしている。（参照 79）

（５）生殖発生毒性

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

SD ラット（各群雄 10 匹、雌 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 44 のような投与群を設定して、雄については交配前 60 日から交配期間終了まで、雌については交配前 14 日から分娩まで、強制経口投与する生殖毒性試験が実施されている。（非公表）

表 44 用量設定

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

注) 対照群には媒体（コーン油）のみ投与

その結果、被験物質に起因する影響は認められなかったが、以下の所見が認められた。12 µg/kg 体重/日投与群の雌雄の親動物で対照群と比べ体重が軽度低下したが有意差は認められなかった。12 µg/kg 体重/日投与群の雌親動物

1 1例で死産（死産児数 10 匹）が認められたため平均死産児数が対照群と比べ
2 高値となったが、用量相関性が認められなかった。（非公表）

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 79）

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。

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 45 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日ま
11 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）

13 表 45 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

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った
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）

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 79）。

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。

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 46 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日ま
36 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）

表 46 用量設定

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

注) 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

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

FDA CDER (2016) は、上記②ラット発生毒性試験とともにラット発生毒性試験として総合的に評価して、投与群において母動物の体重増加抑制や胎児の骨格異常が増加したが、催奇形性は認められないとしている (参照 79)。

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

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

SD ラット (雌、各群 20 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 47 のような投与群を設定して、妊娠 15 日から児動物が離乳する 21 日齢までの周産期及び授乳期に強制経口投与する試験が実施されている。(非公表) 【65】

表 47 用量設定

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

注) 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

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

FDA CDER (2016) は、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質の影響は見られなかったとしている。(参照 79)

本ワーキンググループは、雌親動物に対する一般状態並びに生殖及び児動物の発生並びに発育に係る NOAEL を本試験の最高用量である 60 µg/kg 体重/日と判断した。

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

妊娠ダッチベルテッドウサギ (交配日が妊娠 0 日 ; 雌、各群 15 又は 18 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 48 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。

表 48 用量設定

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

その結果、5 μg/kg 体重/日投与群で異常は見られなかったが、25 μg/kg 体重/日以上投与群で、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加した。この結果から、25(OH)D₃ は 25 μg/kg 体重/日以上投与群でウサギの胎児に催奇形性を示すとしている。(非公表)

FDA CDER (2016) は、25 μg/kg 体重/日以上投与群で骨格異常及び解剖学的奇形が見られたとしている。(参照 79)

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、必要以上にカルシウムを吸収することから、本試験において認められた所見は、ウサギの特性に起因していると説明している。(参照 1、非公表)

本ワーキンググループは、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 μg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 μg/kg 体重/日と判断した。25 μg/kg 体重/日以上投与群でウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、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ていることもあり、よりヒトに対する安全性について留意する必要があると考えた。

(6) アレルゲン性

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ない。

(7) 毒性のまとめ

遺伝毒性は認められないと判断した。

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 社社内資料 (2014)) 又はラット 6 か月間反復経口投与試験 (DSM 社社内資料 (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 社社内資料 (1972)) の最高用量である 120 μg/kg 体重/日と判断した。

生殖毒性については、ラット生殖毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975)) において、いずれの用量でも親動物、生殖能、妊娠及び出産に被験物質投与の影響は認められなかったことから、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 40 μg/kg 体重/日と判断した。

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

1 一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生
2 毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された
3 骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物では毒性影響が認
4 められなかった用量で認められていることもあり、よりヒトに対する安全性に
5 ついて留意する必要があると考えた。

6 以上のことから、本ワーキンググループは、25(OH)D₃ の最小の NOAEL は、
7 5 µg/kg 体重/日と判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

25(OH)D₃はビタミン D₃ の通常の代謝物である。そこで、ビタミン D₃ の摂取量（日光ばく露により体内で合成されるものを含む。）についても併せて推計を行った。

1 歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から、一日摂取量の推計等について検討を行わなかった。

1. 現在の摂取量

(1) 25(OH)D₃

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している。（参照 1）

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、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・人乳）のみである。（参照56、105）

このため、国外の報告であるが、Schmid ら（2013）及び 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、平成 28 年国民健康・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106、107）

本ワーキンググループは、各食品群における 25(OH)D₃ の含量については指定等要請者の説明を妥当と考え、Schmid ら（2013）及び Dunlop ら（2017）が報告している食品中の 25(OH)D₃ の含量の最大値（表 49「③」欄）を用いることとした。次に、令和元年国民健康・栄養調査から得られる食品群別摂取量につき、年齢階級別の平均値に同「③」欄の値を乗じて合計したところ、15～19 歳で最大（1.52 µg/人/日）であり、国民全体（1 歳以上）では 1.25 µg/人/日、また、60～69 歳では 1.33 µg/人/日と推計された。後記 3.（1）の添加物由来の 25(OH)D₃ との合計は 60～69 歳で最大となるため、60～69 歳で求められた 1.33 µg/人/日を現在の 25(OH)D₃ の一日摂取量として推計した。（参照 112）

表 49 各食品群における 25(OH)D₃ の含量及び推定一日摂取量

食品群			25(OH)D ₃ 含量 (µg/kg)			食品群別食品摂取量 平均値 (g/人/日)			食品群別 25(OH)D ₃ 摂取量 (µg/人/日)		
			① Schmid ら (2013) (参照 106)	② Dunlop ら (2017) (参照 107) 注6	③ ①と②の 最大値	④-1 国民全 体 (1歳 以上)	④-2 15～19 歳	④-3 60～69 歳	(③×④-1 ÷1000)	(③×④-2 ÷1000)	(③×④-3 ÷1000)
魚介 類	生魚介類		ND～2.5	3.0～7.0	7.0	37.4	26.8	43.5	0.26	0.19	0.30
	魚介加工品		1.1	—	1.1	26.6	16.5	34.2	0.029	0.018	0.038
肉類	畜肉	牛肉	0.2～5.8	—	5.8	15.2	23.7	14.6	0.088	0.14	0.085
		豚肉	0.6～1.4 注1	—	1.4	40.5	57.6	39.6	0.057	0.081	0.055
		ハム、ソーセージ類				13.4	21.5	12.2	0.019	0.030	0.017
		その他の畜肉	5.7～12 (ラム肉) 注2	—	12	0.2	0.0	0.2	0.0024	0.0	0.0024
	鳥肉	鶏肉	2.0～2.5 注3	—	2.5	32.2	65.3	26.0	0.081	0.16	0.0065
		その他の鳥肉				0.1	0.0	0.0	0.00025	0.0	0.0
	肉類（内臓）		0.8～23.3	—	23.3	1.3	0.2	1.7	0.030	0.0047	0.040
	その他の肉類		5.7～12 注2	—	12.0	0.1	0.0	0.2	0.0012	0.0	0.0024
	卵類		3.8	1～15	15	40.4	54.7	43.7	0.61	0.82	0.66
乳類	牛乳・ 乳製品	牛乳	0.041～0.36 注4	—	0.36	81.6	99.7	63.5	0.029	0.036	0.023
		チーズ	0.5	—	0.5	3.9	4.7	4.1	0.0020	0.0024	0.0021
		発酵乳・乳酸菌飲料	0.27～0.90 (クリーム) 注5	—	0.90	36.8	35.3	41.1	0.033	0.032	0.037
		その他の乳製品				8.8	9.3	8.5	0.0079	0.0084	0.0077
油脂類		バター	0.50～0.96	—	0.96	1.1	1.3	1.2	0.0011	0.0013	0.0012
合計									1.248	1.522	1.335

ND：検出されず。

ー：情報なし。

注1) 文献中には 69.3 $\mu\text{g/kg}$ の値があったが、他との差が大きいため指定等要請者は除外。また、「ハム、ソーセージ類」に対応するデータがないことから、指定等要請者は豚肉の値を用いている。

注2) 食品群に対応するデータがないことから、ラム肉の値を用いている。

注3) 食品群に対応するデータがないことから、鶏肉の値を用いている。

注4) 0.042~0.37 $\mu\text{g/L}$ を、100 mL=103.2 g (日本食品成分表七訂 (2015)) を用いて換算。

注5) 食品群に対応するデータがないことから、クリーム of 値を用いている。

注6) 原著では $\mu\text{g}/100\text{ g}$ の単位で記載

1 (2) ビタミンD

2 令和元年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）によれば、日本人のビタミンDの一日摂取量は国民平均（1歳以上）で平均 6.9 µg/人/日、標準偏差 8.6 µg/人/日、中央値 3.4 µg/人/日である。（参照 112）

5 また、日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書によれば、健康成人（男女各 121 名）を対象に、全国 4 地域において 4 季節 4 日間（合計 16 日間）にわたって半秤量式食事記録が取られた調査の結果、ビタミンDの摂取量の中央値は、30～49 歳男性（54 名）、51～81 歳男性（67 名）、30～49 歳女性（58 名）及び 50～63 歳女性（63 名）において、7.2、11.2、5.9 及び 8.9 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は、これよりかなり小さいがその理由については、調査日数の違いに加えて、季節や調査方法の違いが考えられるが詳細は明らかでないとした上で、全国 4 地域における調査結果データの中央値の単純平均値 8.3 µg/日を丸めて 8.5 µg/日を目安量としている。（参照 33）

15 栗原ら（2018）によれば、熊本県玉名市（北緯約 32 度）の病院職員である 23～58 歳の男女 40 名及び長野県東御市（北緯約 36 度）の介護施設職員である 24～69 歳の男女 63 名を対象に、簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いた食事調査を行った結果、103 名全体の中央値は、12.2（第 1 四分位数:7.9、第 3 四分位数:17.5）µg/日であった。（参照108）

20 西脇ら（2018）⁴⁶（参照109）によれば、北海道積丹町在住・在勤の 20～60 歳の健康な男女 59 名を対象に、自記式食事歴法質問票（DHQ）を用いた 1 か月間の食事調査（調査期間 8 月～9 月）を行った結果、ビタミンDの摂取量（粗値）の平均値は男性で 5.5 µg/日、女性で 5.3 µg/日であった。（参照110）

24 指定等要請者は、調査毎に調査期間や対象年齢、統計方法にバラつきがあるが、これらの結果から、成人におけるビタミンDの摂取量の平均値が 10 µg/日を超える可能性は低いと考察している。（参照 48）

27 本ワーキンググループは、報告された摂取量のうち中央値としては、栗原ら（2018）の 12.2 µg/日が最大ではあるものの、ビタミンDの摂取量は、調査期間等により誤差が生じやすいと考えられることから、1年にわたり各季節4日間ずつの食事の秤量式食事記録法の結果に基づき、その結果の中央値のうち最大である 11.2 µg/日を現在のビタミンDの一日摂取量と推定した。

33 2. 日光ばく露による体内での合成量

34 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

⁴⁶ 西脇ら（2018）の調査対象範囲に追加して調査を行った Asakura ら（2020）によれば、北海道積丹町及び熊本県熊本市に在住・在勤の 20～69 歳の健康な男女 107 名（北海道 54 名、熊本県 53 名）を対象に、DHQ を用いた食事調査（調査期間：夏期（8 月～9 月）及び冬期（12 月～2 月））を行った結果、ビタミンDの摂取量（粗値）の平均値は男性で夏期 5.4 µg/日、冬期 5.3 µg/日、女性で夏期 5.2 µg/日、冬期 5.3 µg/日（原著では µg/1000 kcal の単位で記載されている。）であった。摂取量に地域差はなかった。（参照 109）

1 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⁴⁷で 17.9 µg/日)
2 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
3 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。
4 (参照 27)

5 本ワーキンググループは、指定等要請者の説明を妥当と考え、日本における日
6 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。
7

意見・情報 7 のコメント番号②：

(見出し (黄色ハイライト 部分) について)

日本人の食事摂取基準(2020 年版)【s29】によれば耐容上限量の設定は
「250 µg/日未満では高カルシウム血症の報告は見られないため、これを
健康障害非発現量とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準に準拠して、不
確実性因子を 2.5 として、耐容上限量を 100 µg/日とした。さらに、1,250
µg/日にて高カルシウム血症を来した症例報告があり、これを最低健康障
害発現量とし、不確実性因子を 10 として耐容上限量を算出しても、ほぼ
同等の値となることから、上記の算定は妥当なものと考えられた。」とあ
る。これらの根拠となった報告はすべて経口摂取によるものであることに
留意が必要である。また同食事摂取基準では「日照によるビタミン D 過剰
症は起こらない」とある。US IOM でも日光ばく露が最大になった場合に
血清 25(OH)D 濃度が 125–150 nmol/L にとどまるとしている。
この項目の末尾に「ただし、耐容上限量の設定に関して日光ばく露による
体内での合成量は加算されていない。」との明記が必要である。

事務局より：

(ビタミン D の) 耐容上限量の設定に関して日光ばく露による体内での
合成量は加算されていない。と明記すべきとのご意見です。

現在の評価書案の記載について、追記、修正等すべきでしょうか。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：本項は一日摂取量の推計に係る記載であり、日光
ばく露による体内での合成量の推計の項目には、ビタミン D の耐容上
限量の設定に関する記載は不要であると考えます。

柴田専門参考人：

脚注に記載してはどうですか。

朝倉専門委員：

コメント番号②で明記が必要としている記載のうち、“加算されてい

⁴⁷ 顔面及び両手の甲の面積に相当

い”という表現が分かりにくいように思いました。

「なお、日本人の食事摂取基準 2020 年版における耐容上限量の設定に際して日光ばく露による体内での合成量は考慮されておらず、耐容上限量は経口摂取量に対する指標値である。」と追加しても問題は無いかもしれません。

事務局より：

（朝倉専門委員ご意見の）「なお、日本人の食事摂取基準 2020 年版における耐容上限量の設定に際して日光ばく露による体内での合成量は考慮されておらず、耐容上限量は経口摂取量に対する指標値である。」の追記の要否のご検討をお願いします。

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)

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111、1)

本ワーキンググループとしては、表 50 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つき、年齢階級別の平均値を求めたところ、60～69 歳で最大であったため、これ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 7.39 µg/人/日と推計した。(参照112)

表 50 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・錠

1 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 限值 (μg/kg)	25(OH)D ₃ の推定一日摂取量 (μg/人/日)		
			国 民 全 体 (1 歳 以上)	15～19 歳	60～69 歳		国 民 平 均 (1 歳 以 上)	15～19 歳	60～69 歳
穀類	小麦・加工品	その他の小麦加工品	5.7	7.3	4.7	10	0.057	0.073	0.047
	その他の穀物・加工品		9.9	7.7	12.3	10	0.099	0.077	0.123
野菜類	野菜ジュース		12.4	11.1	14.6	10	0.124	0.111	0.146
果実類	ジャム		1.3	0.7	1.4	10	0.013	0.007	0.014
	果汁・果汁飲料		8.7	18.0	7.4	10	0.087	0.180	0.074
魚介類	魚介加工品	魚肉ハム・ソーセージ	0.8	0.4	1.1	10	0.008	0.004	0.011
肉類	畜肉	ハム・ソーセージ類	13.4	21.5	12.2	10	0.134	0.215	0.122
乳類	牛乳・乳製品	チーズ	3.9	4.7	4.1	10	0.039	0.047	0.041
		発酵乳・乳酸菌飲料	36.8	35.3	41.1	10	0.368	0.353	0.411
		その他の乳製品	8.8	9.3	8.5	10	0.088	0.093	0.085
油脂類			11.2	15.3	11.4	10	0.112	0.153	0.114
菓子類			25.7	34.6	25.2	10	0.257	0.346	0.252
嗜好飲料類	その他の嗜好飲料		511.8	440.1	594.8	10	5.118	4.401	5.948
合計			650.4	606.0	738.8		6.504	6.060	7.388

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 の一日摂取量を以下のように推計している。

6 現在 1 日に摂取する重量が約 100～300 mg 程度であるビタミン D を配合したサプリメントが流通している (参照113)。指定後はビタミン D から 25(OH)D₃ への代替が想定されるため、使用基準案の上限値 (1 kg につき 50 mg) まで 25(OH)D₃ を使用したサプリメントを、1 日 200 mg 摂取した場合を想定し、一日摂取量は 10 μg/人/日と推計した。(参照 1)

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通しているものの重量を参考に (参照○) 【概要書】、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し⁴⁸ (参照114)、⁴⁹ (参照115)、一日摂取量は 15 μg/人/日と推

⁴⁸ 平成 27 年 12 月に公表された「いわゆる「健康食品」に関する報告書」によると、サプリメントであれば、健康になりたい人や健康を維持したい人、また、より良い健康状態を望む人は、より多量に、高頻度に摂取するおそれがあると考えられる。(参照 114) 【s50】

⁴⁹ 令和 3 年 8 月に公表された「栄養機能食品等の摂取状況等に関する調査事業報告書 (未成年者におけるビタミン D を含む加工食品の摂取状況等)」によると、「3～17 歳の子の保護者」又は「15～17 歳の者」8,978 名を対象に、直近 1 週間におけるビタミン D を含む加工食品の摂取頻度等をウェブアンケートにて調査した

意見・情報 7 のコメント番号②③：

（直上の段落（黄色ハイライト部分）について）

平成 31 年 2 月 28 日第 10 回栄養 WG の資料 2 「25-ヒドロキシカルシフェロールの食品健康影響評価に係る論点（案）」の「5.摂取量推計」には「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」というリスク管理に言及した懸念などが示され、初回審議からデータに基づかないサプリメント摂取に関する先入観をもって審議を始めていると考える。サプリメント等の摂取量が定められた用量よりも多くなるとする記述には根拠がなく不適切である。

この記述を担保する資料として二つの参考資料が引用されているがどちらも不適切な資料である。それぞれの資料についてのコメント後述（コメント番号②⑥、②⑦）を参照。

さらに、これら二つの資料ではサプリメントの重量について明言してしない。従って「ビタミン D のサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300mg の重量のサプリメントを」としている根拠と整合性が取れない。参照 113【78】では、2 例ではあるがビタミン D のサプリメントを紹介しており、それぞれ 1 粒あたり 159mg と 245mg とされており、300mg ではない。サプリメントはカプセル数や粒数で 1 日当たりの摂取の目安が示されることがほとんどであり、重量を測って摂取することはほとんどないと考えられ、300mg の摂取はいずれにしても科学的根拠に基づく量ではない。

また 2021 年 3 月に消費者庁食品表示企画課より公開された「令和 2 年度食品表示に関する消費者意向調査報告書」において以下の調査結果が示されている。

「栄養機能食品」について、「現在摂取している」と「以前摂取していたが、今は摂取していない」を合わせると 29.7%。

「機能性表示食品」について、「現在摂取している」と「以前摂取していたが、今は摂取していない」を合わせると 33.9%。

「栄養機能食品」を摂取している頻度については、「週 1、2 日」が 27.1% と最も多く、次いで「決まっていない」が 21.9%、「毎日」が 20.8%、「週 3～6 日」が 19.6%。

「機能性表示食品」を摂取している頻度については、「週 1、2 日」が 27.7% と最も多く、次いで「決まっていない」が 22.0%、「毎日」が 21.6%、「週 3～6 日」が 18.3%。

この消費者意向調査報告書のデータによれば、サプリメントおよび他の形状による健康食品を摂取している割合は約 3 割にとどまり、さらに摂取している消費者においても毎日摂取していないものの割合が約 8 割と多い。このデータは脚注 45【s50】の「健康になりたい人や健康を維持したい人、また、より良い健康状態を望む人は、より多量に、高頻度に摂取するおそれがあると考えられる。」という憶測と矛盾する。

事務局より：

結果、ビタミン D を含む加工食品を摂取している者のうち摂取食品から試算されたビタミン D の量が日本人の食事摂取基準 2020 年版における性・年齢階級別のビタミン D の耐容上限量を超えている者は、47 名（1.1%）であり（過大申告と思われる回答であっても除外せずに集計した結果であることに留意が必要。）、耐容上限量を超えている者におけるビタミン D 摂取量は、「サプリメント類」が最も多く、年齢階級別で多少の違いはあるものの、次いで「ゼリー飲料類」、「乳製品類」が多かった。（参照 115）【s51】

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：リスク評価は、ハザードの特定、ハザードの特性評価、ばく露評価、リスクの判定の 4 つの段階を含むべきとされており、想定されるリスク管理のもとでのばく露量の推計はリスク評価の一部であり、リスク管理に言及しているとの指摘は適切ではないと考えます。

ご指摘の記載は、「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 配合サプリメントが流通している。」との指定等要請者の説明【概要書】を参考に 300 mg のサプリメントを摂取すると想定し、「カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品にあつては 1 kg につき 50 mg 以下」との使用基準案に基づき、一日摂取量を推計したものです。なお、サプリメントはカプセル数や粒数で 1 日当たりの目安が示されることがほとんどであるとのことのご指摘ですが、そのようなリスク管理措置は予定されておらず、その前提に立って摂取量を推計することは困難です。

上記の考え方が明らかとなるよう、参照資料として 25-ヒドロキシコレカルシフェロール概要書を追記いたします（※）。

※ 次の下線部のとおり、参照文献を追記する。

本ワーキンググループとしては、現在、ビタミン D のサプリメントとして流通しているものの重量を参考に（参照○）【概要書】、300 mg の・・・

柴田専門参考人：

良いと思います。

1

意見・情報 7 のコメント番号②⑥：

（【s50】に係る脚注 45 について）

評価書（案）でも記述の通り、本品はオーストラリアでは補完薬、欧州では novel food として共にサプリメントの形態で 10 µg 以下の使用量での安全性評価がなされている。その評価の際にはサプリメント故多く摂取するとの見解はなく、現地申請者提案の 10 µg を今回の評価書（案）のようにサプリメントだからとして 15 µg と割り増しして評価されていない。本脚注はデータに基づく記述でなく、科学的根拠によらない意見である。サプリメントに摂取量が割り増しされるべきとする根拠として不適當であり削除すべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：オーストラリアの補完薬及び欧州の novel food としての 25(OH)D₃ は、いずれも摂取上限量が定められている等、我が国におけるいわゆるサプリメントとは異なるリスク管理措置が取られているものと考えます。栄養成分添加物としてカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品として流通される場合は、評価書案に記載したとおりの摂取量の推定方法が適当であると考えます。

柴田専門参考人：

良いと思います。

1

意見・情報 7 のコメント番号⑳：

（【s51】に係る脚注 46 について）

コメント欄で記述があるように過大申告と考えられるデータを含んだ結果を示しており過剰摂取の根拠としては不適當である。削除するべきである。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：過剰摂取の根拠としては不適當とのご意見をいただきました。本ワーキンググループは、コメント番号㉓についての回答のとおり、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当該重量を参考に、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定して推計を行っております。

柴田専門参考人：

議論した結果ですので、この回答で良いと思います。

2

3 4. 一日摂取量の推計等のまとめ

4 1 歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から、
5 一日摂取量の推計等について検討を行わなかった。

6

7 (1) 25(OH)D₃

8 25(OH)D₃ の現在の摂取量は、1.33 µg/人/日と推計した。

本品目由来の摂取としては、通常の食品形態の食品からの摂取量は 7.39 µg/人/日、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は 300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定すると 15 µg/人/日と推計された。

以上を合計し、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準が策定された場合の 25(OH)D₃ の摂取量は、23.7 µg/人/日と推計した。

(2) ビタミン D

ビタミン D の食事からの摂取量は 11.2 µg/人/日、日光ばく露による体内でのビタミン D₃ の生成は 21.5 µg/人/日であり、これらを合計してビタミン D の現在の摂取量を 32.7 µg/人/日と推計した。

(3) ビタミン D₃ の摂取量の 25(OH)D₃ の摂取量への換算

EFSA は、novel food としての 25(OH)D₃ に係る科学的意見書において、同意見書のための理論的な計算として 25(OH)D₃ をビタミン D に変換するために係数 5 を使用しており（参照 37）、また、指定等要請者は、血中 25(OH)D₃ 濃度が 24 ng/mL 以下のヒトにおける 25(OH)D₃ のビタミン D に対する相対効力は概ね 3 倍、同濃度が 24 ng/mL 以上の場合、その相対効力は 3 倍より大きくなると考えると説明している（参照 29）。

ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D₃ 摂取後の血清 25(OH)D₃ の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D₃ は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる（参照 59）⁵⁰（参照 29）。また、ビタミン D₃ の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。そうすると、摂取したビタミン D₃ が一定の変換効率で血清 25(OH)D₃ 濃度を上昇させるとはいえず、Δ 25(OH)D₃ が同じになることを指標としてビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ の摂取量の比から得られる値は一定であるとはいえないから、本ワーキンググループとしては、そのような比から得られる値を用いてビタミン D₃ の摂取量を 25(OH)D₃ の摂取量に換算することはできないと考える。

意見・情報 7 のコメント番号④：

（直上の段落の黄色ハイライト部分について）

充足、不足のラインを日本人の食事摂取基準(2020 年版)【s29】の参照値に合わせると、相対効力は 3～5 に留まる。

コメント番号⑤でも示している通り、充足している人のベースライン値の

⁵⁰ 指定等要請者はこの点に関して、DSM 社社内資料（Kunz ら（2016））（非公表）の個別データを用いて検討し、ビタミン D 及び 25(OH)D₃ 20 µg/日摂取群の全摂取者の血中ベースライン 25(OH)D₃ 濃度と 25(OH)D₃ 増加量から得られる回帰直線の説明変数に 30 ng/mL（ビタミン D 充足状態と判定される血清 25(OH)D₃ 濃度）をそれぞれ代入してその比を計算すると相対効力は 5.02 となると説明し、また、両摂取群で血中ベースライン 25(OH)D₃ 濃度が充足している 1 例ずつのみの 25(OH)D₃ 増加量を単純比較すると 7.49 倍となったと説明している。（参照 29）

評価基準が矛盾しており、再評価が必要である。「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」【s29】に基づき 20 ng/mL を充足しているヒトとして、25(OH)D₃ 増加量を単純比較すると伊藤(2016)の試験では、4.16 倍となり、また Kunz ら(2016)の個人データを参照し、20 ng/mL の被験者で比較すると、3.62 倍となる。

事務局より：

「・・・コメント番号⑤でも示している通り、充足している人のベースライン値の評価基準が矛盾しており、再評価が必要である。・・・」とのご意見です。

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：コメント番号⑤についての回答（Ⅱ． 2．（3）イ参照）をご参照ください。

柴田専門参考人：

むつかしい点であると感じました．議論した結果は、回答の通りですね．

1

意見・情報7のコメント番号⑧：

（水色ハイライト部分について）

この記述は論理的でない。

第一に、評価書では相対効力は3から5と示されている（欧州は飼料評価の際に得られた動物試験結果から5、豪州は3）。相対効力として3-5の範囲で適当な値を用いれば、ビタミンDの摂取量を25-ヒドロキシカルシフェロールに変換し、摂取量推計は可能であると考ええる。

第二に換算値を定める目的は25(OH)D₃のULaddを定めることにある。この項目にも述べられているように「経口摂取した25(OH)D₃は、ベースライン血清25(OH)D濃度に関係なく摂取量に応じて血清25(OH)D濃度を直線的に上昇させる。」また25(OH)D₃の摂取量に対する血清25(OH)D濃度上昇量は10 µg/日で約50 nmol/L、20 µg/日で約100 nmol/Lである。本評価書（案）でも引用されているUS IOMでは日光ばく露が最大限の人において血清25(OH)D濃度が125-150 nmol/L (50-60 ng/mL)になるとしている。この濃度の元となった試験2報のうち1報では屋外での活動が多い成人を対象に夏季の日光ばく露が最大の場合での血清25(OH)D濃度を報告しており(Barger-Lux 2002)、もう1報ではハワイにおける成人の血清25(OH)D濃度を報告している(Binkley 2007)。ハワイでの試験においてはサプリメントからのビタミンD摂取量が平均して4 µg/日であったと報告されており、こ

の 150 nmol/L が日光ばく露およびビタミン D₃ 摂取による最大値であり、日光ばく露および通常量のビタミン D₃ においてはこれ以上血清 25(OH)D 濃度が上昇しないと考えられる。

US IOM によれば高カルシウム血症が発現するのはおおむね血清 25(OH)D 濃度が 350 nmol/L (140 ng/mL) 以上の場合であるとしている。この値は LOAEL(1250 mcg/d 1607 nmol/L)より低く、またビタミン D 中毒が発現する 750 nmol/mL、およびほとんどの試験結果により毒性の発現が認められなかった 500–600 nmol/L よりも低く保守的に見積もられた値であると言える (Jones 2008, Deluca 2009 within US IOM 2010)。このことからベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い者(150 nmol/L)が摂取したとして高カルシウム血症が発現する血清 25(OH)D 濃度には達しない用量を算出することは可能である。評価書 (案) に含まれているデータによれば 20 mcg/日の 25(OH)D₃ を摂取しても高カルシウム血症が発現する血清 25(OH)D 濃度には達しないと考えられる。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：25(OH)D₃ はビタミン D₃ の通常の代謝物です。そこで、ビタミン D₃ の摂取量 (日光ばく露により体内で合成されるものを含む。) についても併せて推計を行いました。しかしながら、ビタミン D₃ の摂取量の 25(OH)D₃ の摂取量への換算については、ご指摘の部分に記載のとおり、できないと考えました。

柴田専門参考人：

むつかしい点であると感じました。議論した結果は、回答の通りですね。

IV. 食品健康影響評価

25(OH)D₃は、食品から摂取されるほか、体内でビタミン D₃から生成される。また、血清 25(OH)D 濃度は、ビタミン D の充足度の指標になると考えられている。指定等要請者は、25(OH)D₃を摂取した方がビタミン D を摂取するよりも効率的かつ迅速にその増加・維持をもたらすとして、25(OH)D₃はビタミン D₃の代替栄養成分としての利用が考えられるとしている。(参照 1)

本ワーキンググループは、25(OH)D₃とビタミン D₃とでは、それぞれ摂取したときの安全性は異なる可能性があると考え、25(OH)D₃は体内でビタミン D₃から生成されるので、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、25(OH)D₃の知見に加え、適宜ビタミン D₃の知見も参照して検討することとした。

1. 体内動態

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、ミセルととも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キ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、脂肪組織などに取り込まれなかったビタミン D₃は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D₃となる。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、同様に代謝される。なお、25(OH)D₃は、DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、活性代謝物である 1,25(OH)₂D₃等に代謝される。

経口で摂取された 25(OH)D₃は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する。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。

ビタミン D₃の吸収効率は、一般的に 55～99% (平均 78%) であるが、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。一方、経口摂取した 25(OH)D₃は非常に高い効率 (100%に近い) で吸収される。また、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D₃摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D₃は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。さらに、ビタミン D₃の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

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、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。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 1,25(OH)₂D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説もあるが、全体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられている。

乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D₃を摂取させた体内動態に関する知見は提出さ

れていない。

2. ヒトにおける知見

25(OH)D₃ の摂取によるヒトへの有害影響の指標（エンドポイント）としては、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

25(OH)D₃ を1日当たり 5～50 µg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかったが、血清 25(OH)D₃ 又は 1,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇が認められた血清 25(OH)D₃ の上昇が認められ、また、1,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇が認められる場合もあった。

25(OH)D₃ をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としていること、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えた。

症例報告としては、海外において医薬品として使用された 25(OH)D₃ 製剤に起因する高カルシウム血症、ビタミン D 過剰症等が報告されている。

乳児、小児及び妊婦については、評価に用いることができる 25(OH)D₃ を摂取させた知見は提出されていない。

3. 毒性

遺伝毒性は認められないと判断した。

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、作用機序は不明であるものの、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ていることもあり、よりヒトに対する安全性について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は、25(OH)D₃ の最小の NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

4. 一日摂取量の推計等

一日摂取量の推計等について、1 歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から検討を行わなかった。

25(OH)D₃ はビタミン D₃ の代謝物である。そこで、ビタミン D₃ の摂取量（日光ばく露により体内で合成されるものを含む。）についても併せて推計を行った。

25(OH)D₃の現在の摂取量は、1.33 µg/人/日と推計した。

本品目由来の25(OH)D₃の摂取量は、通常の食品形態の食品からは7.39 µg/人/日、また、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からは300 mgの重量のサプリメントを摂取すると想定し15 µg/人/日と推計された。

以上を合計し、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準が策定された場合の25(OH)D₃の摂取量は、23.7 µg/人/日と推計した。

ビタミンDの食事からの摂取量は11.2 µg/人/日、日光ばく露による体内でのビタミンD₃の生成は21.5 µg/人/日であり、これらを合計してビタミンDの現在の摂取量を32.7 µg/人/日と推計した。

指定等要請者は、血中25(OH)D₃濃度が24 ng/mL以下のヒトにおける25(OH)D₃のビタミンDに対する相対効力は概ね3倍、同濃度が24 ng/mL以上の場合、その相対効力は3倍より大きくなる等と説明しているが、摂取したビタミンD₃が一定の変換効率で血清25(OH)D₃濃度を上昇させるとはいえず、ビタミンD₃の摂取量を25(OH)D₃の摂取量に換算することはできないと考えた。

5. まとめ

多量のビタミンD摂取を続けると、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化障害などが起こることが知られている。そして、25(OH)Dの蓄積がビタミンD中毒を引き起こす重要な要因であるという知見は、留意すべきと考えた。25(OH)D₃は、ビタミンD₃から体内で生成される。したがって、25(OH)D₃を多量に摂取すれば、ビタミンD過剰症と同様の症状を呈するものと考えられる。現に、医薬品としてはあるが、25(OH)D₃の使用による高カルシウム血症等のビタミンD過剰症が海外において報告されている。

一方で、体内動態についてビタミンD₃と25(OH)D₃を比べると、吸収及び分布に差違が認められる。また、摂取したビタミンD₃が一定の変換効率で血清25(OH)D₃濃度を上昇させるとはいえない。

一日摂取量の推計について、ビタミンD₃摂取量を25(OH)D₃摂取量に換算することはできないと考えたが、25(OH)D₃はビタミンD₃から体内で生成されるため、25(OH)D₃の摂取量のみならずビタミンD₃の摂取量についても考慮する必要があると考えた。

25(OH)D₃をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミンDが充足していない者を対象としている。仮にビタミンD₃摂取量を25(OH)D₃摂取量に換算することができれば、ビタミンDの欠乏・不足の程度に応じて25(OH)D₃の摂取量から当該欠乏・不足分の25(OH)D₃相当量を差し引くことにより、25(OH)D₃の実質的摂取量を求めることができることとなると考えられる。しかし、その換算はできないため、これらの知見において毒性が見られなかった用量と25(OH)D₃推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。

意見・情報7のコメント番号㊦：

(黄色ハイライト部分について)

コメント④と同じ(Ⅲ. 4. (3)を参照ください。)。充足しているヒトの知見を提出しているので換算は可能である。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答(案)：コメント番号⑤についての回答(Ⅱ. 2. (3) [1](#)参照)をご参照ください。

柴田専門参考人：

むつかしい点であると感じました。議論した結果は、回答の通りですね。

1
2 使用基準策定後の 25(OH)D₃ の一日摂取量は、23.7 µg/人/日であり、このうち、
3 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は 300 mg の重量のサ
4 プリメントを摂取するとの想定の下 15 µg/人/日と推計した。なお、25(OH)D₃ が
5 海外でビタミン D 欠乏症に対して医薬品として使用される場合の用量は概ね 4～
6 12 µg/人/日程度である。しかしながら、サプリメントであれば、健康になりたい
7 人や健康を維持したい人、また、より良い健康状態を望む人は、より多量に、高
8 頻度に摂取するおそれがあると考えられる。添加物「25-ヒドロキシコレカルシ
9 フェロール」については、その使用基準案のとおり、25(OH)D₃ 自体を栄養強化
10 剤としてカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品に使用するものであること
11 を踏まえると、より多量に、高頻度に摂取するおそれは同様にあると考えられる。

12 本ワーキンググループは、25(OH)D の蓄積が高カルシウム血症、腎障害、軟
13 組織の石灰化障害などビタミン D 中毒の重要な要因であるとの知見にも留意し、
14 より多量に、高頻度に摂取するおそれを回避するには、リスク管理機関において、
15 使用基準(案)を含むリスク管理措置について改めて検討する必要があると考え
16 た。

意見・情報7のコメント番号⑨：

(黄色ハイライト部分について)

最も近年承認された Rayeldee は1日あたり 30 µg/人/日であり、ミスリードである。60 µg/人/日も承認されている。

事務局より：

本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答（案）：ご指摘のか所には、ビタミン D 欠乏症に対して医薬品として使用される場合の用量を記載しています。米国及びカナダにおいて承認されている Rayeldee の効能・効果には、ビタミン D 欠乏症が確認されなかったため【追 1-a-③】【追 1-b】、ご指摘の用量についてご指摘のか所には記載しておりません。

本ワーキンググループは、ウサギ発生毒性試験の結果は留意する必要があると考えられること、また、25(OH)D₃ が海外では医薬品として用いられており、妊婦に対しては有益性がリスクを上回るときに使用すること等とされていることも踏まえ、リスク管理機関において、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)D₃ を摂取することに関するリスク管理措置を検討する必要があると考えた。

以上のとおり、25(OH)D₃ は、現に食事から摂取され、また、ビタミン D₃ から体内で生成されるものであるが、本ワーキンググループは、栄養成分関連添加物としてこれを使用することについては、現時点では懸念があると考えた。

ビタミン D の食事摂取基準で示される耐容上限量は、成人と乳児とではエンドポイントを異にする知見を基にそれぞれ定められている。そうすると、ビタミン D₃ から体内で生成される 25(OH)D₃ については、乳児及び小児といった特定の集団における評価が特に必要と考えられる。しかしながら、25(OH)D₃ を乳児及び小児が摂取した場合の[評価に用いることができる](#)知見は提出されていない。

以上のことから、本ワーキンググループは、乳児及び小児における 25(OH)D₃ の健康に及ぼす影響を評価することはできないと判断した。

意見・情報 7 の全体のコメント 4.（抜粋）：

特定集団乳幼児については、残念ながら乳幼児だけを対象とした介入試験はない。一方、欧州や豪州で提出し、評価された病児への試験については、提出しているが評価されなかった。ラット周産期及び授乳期投与試験も提出している。全くデータが存在しなかったわけではなく、これらのデータから乳幼児への健康影響評価を行うべきである。また、その結果、再度懸念があれば附言として具体的に報告すべきである。

事務局より：

評価書案では、

「・・・25(OH)D₃ を乳児及び小児が摂取した場合の知見は提出されていない。

以上のことから、本ワーキンググループは、乳児及び小児における 25(OH)D₃ の健康に及ぼす影響を評価することはできないと判断した。」としています。

乳児及び小児が摂取した場合の体内動態に関する知見は提出されておられません。

病児を対象とした 1 試験 (Bianchi ら (2013) 【追 3 1-⑤】 (←要約の 2. の再掲)) 及びラット周産期及び授乳期投与試験 (Ⅱ. 3. (5) ④の DSM 社社内資料 (1975) 【65】) のみから乳児及び小児における 25(OH)D₃ の健康に及ぼす影響を評価することはむずかしいと考えますが、ご意見をお願いします。

本 WG としての回答案については、ご意見を踏まえて作成します。

柴田専門参考人：

評価書 (案) については現在の文章で良いと考えます。

北條専門委員：

ラット周産期及び授乳期投与試験 (DSM 社社内資料 (1975) 【65】) について、当該被験物質では、妊娠期・哺育期に被験物質に暴露された雌親動物から得られた児動物について離乳以降も毒性影響を調べる「二世代生殖毒性試験」のデータが見当たらないので、動物試験から小児 (幼児) に対する健康影響を評価することは困難と考えます。

事務局より：

先生方のご意見を踏まえ、本 WG の回答は、次の案でいかがでしょうか。

本 WG の回答 (案)：被験者に病児を含む Bianchi ら (2013) 【追 3 1-⑤】については、嚢胞性線維症の患者が対象であることに加え、被験者の 1 割以上を 18～30 歳の者が占めており小児を対象とした試験とは言えないこと、また、5～18 歳の被験者に係るデータが示されていないことから、これらは小児における評価に用いることはできないと考えました。また、ラット周産期及び授乳期投与試験 (DSM 社社内資料 (1975) 【65】) については、妊娠期・哺育期に被験物質にばく露された雌親動物から得られた児動物について離乳以降も毒性影響を調べる「二世代生殖毒性試験」のデータが見当たらないので、この試験から小児 (幼児) に対する健康影響を評価することは困難と考えました。

表 51 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 ⁵¹ (ng/mL)		・試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ³⁵	科学的水準 ³³	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	・ 血清 25(OH)D 濃度が 25(OH)D ₃ 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なかった。(高カルシウム血症の発症はなし。) ・ 健康への影響はなかった。 * (3 以上) なし	A	Cashman ら (2012) (参照 56)
		ビタミン 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	・ ビタミン D ₃ 及び 25(OH)D ₃ 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) ₂ D ₃ 濃度は、ビタミン D ₃ 群及び 25(OH)D ₃ 群で投与前に比べ上昇した。 ・ 血清 PTH 濃度には投与による影響はなかった。 ・ 健康への影響はなかった。 * (3 以上) なし	A	伊藤 (2016) (非公表)
		ビタミン 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						
健康男性 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 平均値	4.32 平均値	19.5	記載なし	・ 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)D ₃ 投与群が有意に増加した。 ・ 血清 1α,25(OH) ₂ D ₃ 濃度は、25(OH)D ₃ 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なかった。 ・ 医師により、被験物質摂取による健康への悪影響はな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)
		25(OH)D ₃	10	16	110	521.3	4.27	19.6	記載なし			

⁵¹ 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 ⁵¹ (ng/mL)		・試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ³⁵	科学的水準 ³³	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	ビタミン D ₃	60	16	16	記載なし	記載なし	16.2	29.6	・ビタミン D ₃ 投与群よりも 25(OH)D ₃ 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) ₂ D ₃ 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、又は腎結石症の発症はなかった。 * (3 以上) なし	A	Shieh ら (2016) (参照 71)
		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	ビタミン D ₃	20	15	10	記載なし	記載なし	14.18	30.99	・ビタミン D ₃ 投与群よりも 25(OH)D ₃ 投与群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が有意に高かった。 ・血清 1α,25(OH) ₂ D 濃度は、25(OH)D ₃ 群でビタミン D ₃ 群に比べて有意に高値。 ・血清カルシウム濃度への影響はなかった。(高カルシウム血症の発症はなし) ・25(OH)D ₃ 群で収縮期血圧の有意な低下 (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なし。 * (3 以上) なし	A	Bischoff-Ferrari ら (2012)、Jetter ら (2014) (参照 54、53)
		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 59 名 65 歳以上	無作為化二重盲検並行群間比較試験	ビタミン D ₃	20	24	14	985 平均値	3.7 平均値	15.1	28.7	・25(OH)D ₃ 10 及び 15 μg/日群でビタミン D ₃ 20 μg/日群より血清 25(OH)D 濃度が高かった。 ・血清 1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度は、全ての群で増加したが、試験終了時まで有意な群間差はなかった。 ・高カルシウム血症の発症はなかった。 * (3 以上) なし	A	Vaes ら (2018) (参照 58)
		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			
						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						

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 ⁵¹ (ng/mL)		・試験結果 * ヒトにおける影響の分類 ³⁵	科学的水準 ³³	参考文献
						Ca (mg/日)	ビタミン D (μg/日)	ベースライン	投与後			
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 (15.0 ± 2 ng/mL))	無作為化 並行群間 比較試験	ビタミン D ₃	20	52	10	記載なし	記載なし	16.2	34.5	・ ビタミン 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 57)
		25(OH)D ₃	20	52	10	記載なし	記載なし	14.9	75.3			
			約 20 (266 μg/2 週)	52	10	記載なし	記載なし	15.2	93.3			
			約 40 (266 μg/週)	52	10	記載なし	記載なし	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	ビタミン D ₃	20	26	22	記載なし	記載なし			・ ビタミン 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なかった。 * (3 以上) なし	A	Kunz ら (2016) (非公表)
		25(OH)D ₃	10	26	22	記載なし	記載なし					
			15	26	23	記載なし	記載なし					
			20	26	24	記載なし	記載なし					
						・ 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 名 20 ~ 37 歳 (平均 28 ± 4 歳)	無作為化 オープンラベル	ビタミン 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加した。(ビタミン 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なかった。 ・ 血清 PTH 濃度は、ビタミン 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なし。 * (3 以上) なし	B	Barger-Lux ら (1998) (参照 55)
			250	8	11	記載なし	記載なし		85.4			
			1250	8	14	記載なし	記載なし		284.5			
		25(OH)D ₃	10	4	13	記載なし	記載なし	26.8	42.9			
			20	4	14	記載なし	記載なし		57.3			
			50	4	14	記載なし	記載なし		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						

表 52 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 ⁵² (ng/mL)		・試験結果 ○評価	科学的水準 ³³	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（24.2 ng/mL）から投与 1 年後に 118.8 nmol/L（47.6 ng/mL）に増加した。 ・ 4 年間の試験中に血清 25(OH)D 濃度が 250 nmol/L（100.2 ng/mL）を超えた被験者はなかった。 ・ 高カルシウム血症、高カルシウム尿症の発症はなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Peacock ら（2000）（参照 72）
		25(OH)D ₃	15	4 年	124		24.2	47.6			

⁵² 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。

<別紙：略称>

略称	名称等
ビタミン D	カルシフェロール
ビタミン D ₂	エルゴカルシフェロール
ビタミン D ₃	コレカルシフェロール
25(OH)D	25-ヒドロキシカルシフェロール
25(OH)D ₂	25-ヒドロキシエルゴカルシフェロール
25(OH)D ₃	25-ヒドロキシコレカルシフェロール（カルシフェジオール）
24,25(OH) ₂ D	24,25-ジヒドロキシカルシフェロール
24,25(OH) ₂ D ₃	24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
1,25(OH) ₂ D	1,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1 α ,25(OH) ₂ D	1 α ,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
1 α ,25(OH) ₂ D ₃	1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（カルシトリオール）
1,24,25(OH) ₃ D	1,24,25-トリヒドロキシカルシフェロール
7-DHC	7-デヒドロコレステロール
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
CDER	Center for Drug Evaluation and Research：（米国 FDA）医薬品評価研究センター
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
Cr	creatinine：クレアチニン
DBP	vitamin D binding protein：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
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEEDAP	Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
FGF	fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
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
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NHMRC	[Australian] National Health and Medical Research Council：オーストラリア国立保健医療研究評議会
SCF	Scientific Committee on Food：欧州食品科学委員会

略称	名称等
SEFV-H	スペインの医薬品安全性監視システム
SHPT	secondary hyperparathyroidism：二次性副甲状腺機能亢進症
TAR	総投与（処理）放射能
Tmax	最高血中濃度到達時間
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals：英国ビタミン・ミネラル専門家委員会
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

<参照>

- 1 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 年 2 月 15 日
- 2 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 3 条第 1 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
- 3 Calcifediol. the United States Pharmacopeial Convention: The United States Pharmacopeia 41, Official Monographs, 2018; 616
- 4 Calcifediol. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information: PubChem
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6441383>（アクセス日：2018/7）
- 5 Calcifediol. Council of Europe: European Pharmacopoeia 9.0 Volume I, 2017; 1901-2
- 6 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 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（非公表）
- 8 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 日本ビタミン学会：ビタミン D. ビタミン学，1980；99-109
- 10 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 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；460-1，609
- 12 食事による栄養摂取量の一部を改正する件（令和 2 年厚生労働省告示第 10 号），官報（号外第 11 号），令和 2 年 1 月 21 日
- 13 Codex Alimentarius: GSFA Online, Food Additive Index, Updated up to the 40th Session of the Codex Alimentarius Commission, 2017
<http://www.fao.org/gsfaonline/additives/index.html>（アクセス日：2018/1）
- 14 Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2017), 2017; 1-9
- 15 Food and Drug Administration: Food Additive Status List, 2018
<https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredient/s/ucm091048.htm>（アクセス日：2018/2）
- 16 Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, §184.1950. Vitamin D., §172.379. Vitamin D 2., §172.380. Vitamin D 3.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>（アクセス日：2018/1）
- 17 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
- 18 Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 8 Food additive names and code numbers (for statement of ingredients). As at 13 April 2017
- 19 Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 17 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
- 20 Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 1.3.2 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
- 21 RAYALDEE PRESCRIBING INFORMATION, OPKO Ireland Global Holdings

Ltd 2016.

- ²² FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208010Orig1_toc.cfm
- ²³ Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: RAYALDEE, 2018
<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do;jsessionid=15155B6D4E49A07BEE45532BCADE2096>
- ²⁴ 技術データシート (DSM 社邦訳) Hidroferol 0.266 mg Cápsulas Blandas, Ficha Técnica, 2015
- ²⁵ 技術データシート (DSM 社邦訳) Hidroferol 0.1 mg/ml gotas orales en solución, Ficha Técnica, 2015
- ²⁶ ベルギー: Dédrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 製品特性の要約, 2011
- ²⁷ 厚生労働省: 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について, 薬生食基発 0309 第1号令和2年3月9日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知
- ²⁸ 厚生労働省: 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について, 薬生食基発 0331 第4号令和3年3月31日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知
- ²⁹ 厚生労働省: 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について, 薬生食基発 1102 第1号令和3年11月2日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知
- ³⁰ 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): 12560-4
- ³¹ 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
- ³² Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Australian Government: Animal feed products.
<https://apvma.gov.au/node/10631> (アクセス日: 2018/2)
- ³³ 「日本人の食事摂取基準」策定検討会, 日本人の食事摂取基準 (2020 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2019
- ³⁴ DSM 社: 25(OH)D₃ 安全性評価結果検索結果 (JECFA) , 2018
<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx> (アクセス日: 2018/2)
- ³⁵ 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
<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx> (アクセス日: 2018/2)
- ³⁶ 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, 424-55, 539-48
- ³⁷ EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Safety of calcidiol monohydrate produced by chemical synthesis as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal, 2021; 19(7); 6660. 1-30
- ³⁸ 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
- ³⁹ 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
- 40 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-44, 335-42
- 41 DSM 社: 25(OH)D₃ 安全性評価結果検索結果 (FSANZ) , 2018
<http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/completedapplication5509.aspx> (アクセス日 : 2018/1)
- 42 VITAMIN D, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC): Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes, 2005: 127-38
- 43 FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016
- 44 食品安全委員会 : 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
- 45 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
- 46 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
- 47 厚生労働省 : 「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 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課事務連絡
- 48 【補足資料(1)-1】厚生労働省, 食品健康影響評価に係る補足資料について, 薬生食基発 0528 第 1 号令和元年 5 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知
- 49 Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxycholecalciferol in man. JCE & M, 1976; 42(2): 284-90
- 50 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: 241-3
- 51 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
- 52 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
- 53 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: 14-9

- ⁵⁴ 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
- ⁵⁵ 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
- ⁵⁶ 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
- ⁵⁷ Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR and Quesada-Gómez JM: Vitamin D₃ and calcidiol are not equipotent, *J Steroid Biochem Mol Biol* (in press), 2016; 164, 205-8
- ⁵⁸ 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
- ⁵⁹ J.M. Quesada-Gomez, R. Bouillon: Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. *Osteoporosis International*, 2018; 29: 1697-711
- ⁶⁰ 【s47】一般社団法人日本内分泌学会・一般社団法人日本骨代謝学会：ビタミンD不足・欠乏の判定指針，日本内分泌学会雑誌，2017；93(suppl)
- ⁶¹ 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
- ⁶² FDA CDER: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016
- ⁶³ FDA CDER: MEDICAL REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016
- ⁶⁴ 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
- ⁶⁵ 川西徹，穂山浩，河村葉子，佐藤恭子：食品添加物公定書解説書第9版，廣川書店，2019
- ⁶⁶ 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
- ⁶⁷ Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Suhubert KE et al.: Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94: 95-103
- ⁶⁸ Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vitamin D₃ increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D₃. *European Journal of Endocrinology*, 2015; 172: 235-41.
- ⁶⁹ Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 2008; 83(suppl); 582S-6S

-
- ⁷⁰ EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products): COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
- ⁷¹ 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
- ⁷² 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: 3011-9
- ⁷³ 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
- ⁷⁴ 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*，93，469-77, 2019
- ⁷⁵ 日本ビタミン学会：ビタミン・バイオフィクター総合事典，朝倉書店，2021
- ⁷⁶ Jones G, David E. Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CY P24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, 2012; 523: 9-18
- ⁷⁷ Wang Z, Wong T, Hashizume T, Dickmann LZ, Scian M, Koszewski NJ, Goff JP, Horst RL, Chaudhry AS, Schuetz EG et al.: Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D₃: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. *Endocrinology*, 2014; 155: 2052–63
- ⁷⁸ Timothy Wong, Zhican Wang, Brian D. Chapron, Mizuki Suzuki, Katrina G. Claw, Chunying Gao et al.: 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*, 2018; 46(4): 367-79
- ⁷⁹ FDA CDER: PHARMACOLOGY REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016
- ⁸⁰ SARA B. ARNAUD, RALPH S. GOLDSMITH, PHILLIP W. LAMBERT, VAY L. W. GO: 25-Hydroxyvitamin D₃: Evidence of an Enterohepatic Circulation in Man. *THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE*, 1975; 149: 570-2
- ⁸¹ 日本ビタミン学会：ビタミン総合事典，朝倉書店，2011
- ⁸² 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
- ⁸³ Munetsuna E, Kawanami R, Nishikawa M, Ikeda S, Nakabayashi S, Yasuda K et al.: Anti-proliferative activity of 25-hydroxyvitamin D₃ in human prostate cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2014; 382: 960-70
- ⁸⁴ 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，薬生食基発 0630 第3号令和2年6月30日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知
- ⁸⁵ NIH (National Institutes of Health) Office of Dietary Supplements: Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>（アクセス日：2020/08/20）
- ⁸⁶ 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>

- ⁸⁷ 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: 271-4
- ⁸⁸ 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
- ⁸⁹ Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr, 1999; 69: 842-56
- ⁹⁰ Hidroferol® (calcifediol) casos de hipercalcemia e hipervitaminosis D. Butll Farmacovigilancia Catalunya, 2011; 9: 17
- ⁹¹ 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.), 2013; 141: 88-9
- ⁹² A. Herrera Martínez, M. Viñals Torràs, M.C. Muñoz Jiménez, A.P. Arenas de Larriva, M.J. Molina Puerta, G. Manzano García et al.: Calañías-Continente, Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D. Nutr Hosp, 2015; 31: 1449-51
- ⁹³ 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
- ⁹⁴ 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
- ⁹⁵ 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
- ⁹⁶ 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
- ⁹⁷ 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
- ⁹⁸ 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
- ⁹⁹ 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
- ¹⁰⁰ Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM: Vitamin D poisoning by table sugar. Lancet, 2002; 359: 672
- ¹⁰¹ Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS: Acute vitamin D intoxication in a child, Pediatrics, 2005; 116: E453-6
- ¹⁰² 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
- ¹⁰³ Kimball S, Vieth R: Self-prescribed high-dose vitamin D₃: effects on biochemical parameters in two men. *Ann Clin Biochem*, 2008; 45: 106-10
- ¹⁰⁴ 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
- ¹⁰⁵ 文部科学省：日本食品標準成分表 2015 年版（七訂），卵類、乳類
http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm
- ¹⁰⁶ Schmid A, Walther B: Natural vitamin D content in animal products. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.*, 2013; 4: 453-62
- ¹⁰⁷ 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]
- ¹⁰⁸ 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，他：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
- ¹⁰⁹ Keiko Asakura, Norihito Etoh, Haruhiko Imamura, Takehiro Michikawa, Takahiro Nakamura, Yuki Takeda et al.: Vitamin D Status in Japanese Adults: Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Simultaneously Measured Dietary Vitamin D Intake and Ultraviolet Ray Exposure. *Nutrients*, 2020; 12(3): 743
- ¹¹⁰ 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
- ¹¹¹ 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
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html（アクセス日：2018/2）
- ¹¹² 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告，2020
- ¹¹³ ビタミン D 配合サプリメント製品例（[指定等](#)要請者作成資料）
- ¹¹⁴ 食品安全委員会：いわゆる「健康食品」に関する報告書，2015
- ¹¹⁵ 消費者庁：「栄養機能食品等の摂取状況等に関する調査事業報告書（未成年者におけるビタミン D を含む加工食品の摂取状況等）」，2021