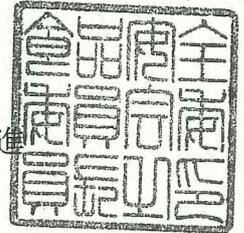




府食第521号
平成26年7月8日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年12月20日付け厚生労働省発食安1220第20号をもって貴省から当委員会に意見を求められた25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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。

別添

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

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、
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として厚生労働大臣が
定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
(1) 薬物動態試験	8
(2) 残留試験	10
2. 毒性に関する知見	13
(1) 遺伝毒性試験	13
(2) 急性毒性試験	13
(3) 亜急性毒性試験	14
(4) 慢性毒性及び発がん性試験	15
(5) 生殖発生毒性試験	16
(6) ヒトにおける知見	18
(7) 対象動物を用いた安全性試験	22
3. 国際機関等における評価について	23
(1) EFSA における評価	23
(2) EMEA における評価	23
(3) その他	24
(4) 日本における評価	24
III. 食品健康影響評価	24
・ 別紙1：ビタミンD関連物質略称	26
・ 別紙2：検査値等略称	26
・ 参照	27

〈審議の経緯〉

2005年	11月	29日	対象外物質告示（参照1）
2010年	2月	16日	カルシフェロールについて厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0215第55号）、関係資料の接受
2010年	2月	18日	第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	12月	20日	25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて農林水産大臣から飼料添加物としての指定に係る食品健康影響評価について要請（25消安第4445号）、関係資料の接受
2013年	12月	24日	25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1220第20号）、関係資料の接受
2014年	1月	7日	第499回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	2月	5日	第83回肥料・飼料等専門調査会
2014年	5月	13日	第513回食品安全委員会（報告）
2014年	5月	14日	から6月12日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	7月	2日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年	7月	8日	第521回食品安全委員会（報告） 同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から * : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2013年9月30日まで)	(2013年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）	津田 修治（座長*）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）	今井 俊夫（座長代理*）

青木 宙	高橋 和彦	青木 宙	高橋 和彦	荒川 宜親	戸塚 恭一
秋葉 征夫	舘田 一博	秋葉 征夫	舘田 一博	池 康嘉	中山 裕之
池 康嘉	津田 修治	池 康嘉	戸塚 恭一	石原 加奈子	細川 正清
今井 俊夫	戸塚 恭一	今井 俊夫	細川 正清	今田 千秋	宮島 敦子
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	宮島 敦子	桑形 麻樹子	宮本 亨
桑形 麻樹子	宮島 敦子	桑形 麻樹子	山中 典子	小林 健一	山田 雅巳
下位 香代子	元井 葭子	下位 香代子	吉田 敏則	下位 香代子	山中 典子
高木 篤也	吉田 敏則			高橋 和彦	吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第 83 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、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として厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）にカルシフェロール及びその代謝物である 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを定めること、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 2 条第 3 項の規定に基づき、25-ヒドロキシコレカルシフェロールを飼料添加物に指定すること、並びに同法第 3 条第 1 項の規定に基づき、この飼料添加物の基準及び規格並びにこれを含む飼料の基準及び規格を設定することについて、EFSA 及び EMEA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであるビタミン D の総称であり、生理学的に重要なものは、エルゴカルシフェロール（ビタミン D₂）及びコレカルシフェロール（ビタミン D₃）の 2 種類のみである。カルシフェロールは、紫外線の照射を受けてヒトの体内でも生合成されるが、魚肉、バター、卵黄等に含まれており、通常食品を通じて摂取されている。

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。

EFSA では、現在認められている最大量のコレカルシフェロールを飼料に添加しても許容上限摂取量（UL）を超えないと結論付けている。また、各年齢層における UL は、高 Ca 血症をカルシフェロールの毒性の指標として設定されているが、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でも UL 未満であることが示されている。

EMEA では、動物用医薬品として最大残留基準値（MRL）を設定する必要はないとされている。

さらに、カルシフェロールは我が国における飼料添加物、食品添加物等、様々な分野で使用されており、その使用実績においてもこれまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

これらのことから、食品を介してヒトが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。また、カルシフェロールを含む食品について、長年の食習慣における弊害も認められていない。

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。また、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。

以上のことから、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。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 有効成分の一般名

和名：カルシフェロール

英名：Calciferol

3. 化学名

エルゴカルシフェロール（Ergocalciferol、ビタミン D₂）

IUPAC

英名：(1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-1-[(*E*,2*R*,5*R*)-5,6-dimethylhept-3-en-2-yl]-7*a*-methyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol

CAS (No. 50-14-6)

英名：(3β,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol

コレカルシフェロール（Cholecalciferol、ビタミン D₃）

IUPAC

英名：(1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-7*a*-methyl-1-[(2*R*)-6-methylheptan-2-yl]-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol

CAS (No. 67-97-0)

英名：(3β,5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol

25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25-hydroxycholecalciferol、25(OH)D₃）

IUPAC

英名：(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]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol

CAS (No. 19356-17-3)

英名：(3β,5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3,25-diol

4. 分子式

C₂₈H₄₄O（エルゴカルシフェロール）

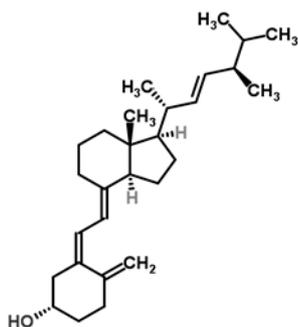
C₂₇H₄₄O（コレカルシフェロール）

C₂₇H₄₄O₂（25-ヒドロキシコレカルシフェロール）

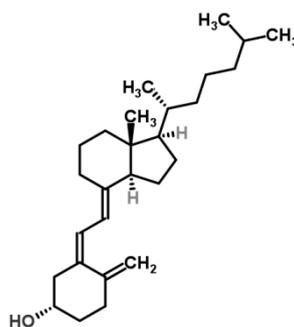
5. 分子量

396.65	(エルゴカルシフェロール)
384.64	(コレカルシフェロール)
400.64	(25-ヒドロキシコレカルシフェロール)

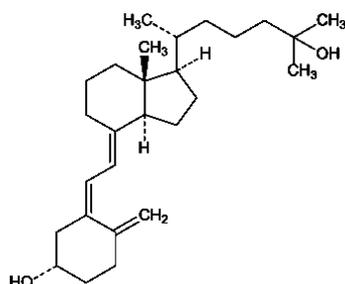
6. 構造式



エルゴカルシフェロール



コレカルシフェロール



25-ヒドロキシコレカルシフェロール

(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであるビタミン D の総称である。ビタミン D には 17 位の側鎖構造の違いにより D₂～D₇が存在し、このうち自然界に広く分布し、生理学的に重要なものは、エルゴカルシフェロール (ビタミン D₂) 及びコレカルシフェロール (ビタミン D₃)¹の 2 種類のみである。両者の分子量はほぼ等しく、体内で同様に代謝され、ほぼ同等の生理効力を現す。(参照 3、4、5、6)

ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するための必要量は微量であるが、体内で生合成できないか、できても不十分であるため、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物 (タンパク質、炭水化物、脂肪及び無機質以外の物質) の総称である。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類される。多くのビタミンは、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与している。(参照 4)

¹ 狭義のカルシフェロール

ビタミン D には 2 つの供給源がある。一つは皮膚に存在するプロビタミン D₃ (7-デヒドロコレステロール) が日光中の紫外線の照射を受けてプレビタミン D₃ となり、さらに体温により熱異性化されてビタミン D₃ になったもので、もう一つは食品から摂取されるものである。(参照 6)

食品中のビタミン D は、ほとんどがビタミン D₃ で、魚類の肝臓、魚肉、バター、卵黄等に含まれるが、大部分の植物性食品には含まれず、キノコ類にエルゴステロール (プロビタミン D₂) が含まれているのみである。主な生理作用は Ca 及びリンの代謝の保持であり、小腸における Ca 及びリンの吸収促進、血中 Ca 濃度の調節、骨組織へのリン酸 Ca の沈着などの作用を示す。(参照 4)

また、最近の研究から、造血系においてビタミン D が細胞分化及び増殖に影響を及ぼし、インスリンの分泌過程に一定の役割を果たす等の作用があることが明らかになってきた。(参照 7)

日本では、動物用医薬品としては、コレカルシフェロールがビタミン剤や代謝用剤として承認されている。

飼料添加物としては、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ビタミン D 粉末及びビタミン D₃ 油が飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

食品添加物としては、エルゴカルシフェロール及びコレカルシフェロールが指定添加物 (強化剤) として使用されており、使用食品及び使用量は定められていない。

カルシフェロールは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 3 項の規定に基づき、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として厚生労働大臣が定める物質 (以下「対象外物質」という。) として、暫定的に定められている。今回、対象外物質カルシフェロール及びコレカルシフェロールの代謝物である 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (25(OH)D₃) について、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が要請された。また、25-ヒドロキシコレカルシフェロールの豚及び鶏を対象とした飼料添加物の指定について、農林水産省から食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EFSA 及び EMEA の評価書、25(OH)D₃ の飼料添加物指定のための審査用資料等を基に、ビタミン D₂、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 等に関する科学的知見を整理した。

ビタミン D 関連物質略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

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

吸収されたビタミン D は、肝臓において水酸化され 25-ヒドロキシカルシフェロール

(25(OH)D) となり、血漿中の α 及び β リポタンパク質に結合して腎臓へ分布する。そこでさらに水酸化され、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$) 又は $24,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($24,25(\text{OH})_2\text{D}$) となる。

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

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において Ca 結合タンパク質の合成を促進することにより、Ca の小腸からの吸収に関与する。

水酸化体はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受け、主として胆汁中へ、一部は尿中へ排泄される。未変化体は尿中へは排泄されない。胆汁中へ排泄された代謝物は腸肝循環を行う。半減期は約 40 日とされている。血液中では α 及び β リポタンパク質と結合する。 $25(\text{OH})\text{D}$ の血中濃度は約 0.01~0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。(参照 5、8)

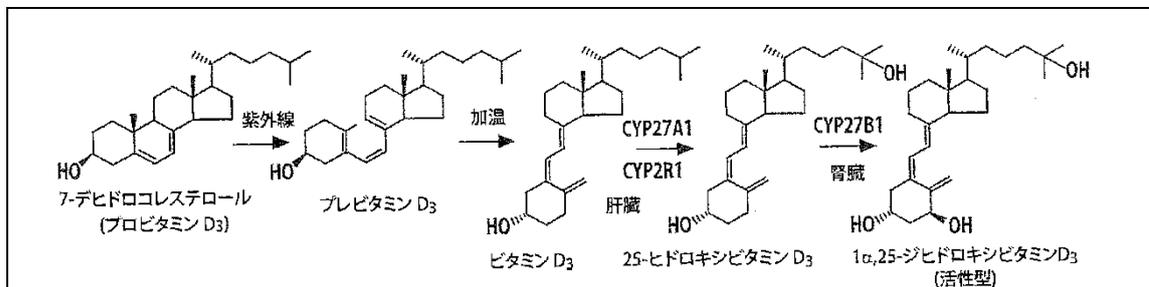


図 1 ヒトにおける紫外線によるビタミン D₃ の生成及びビタミン D₃ の代謝経路

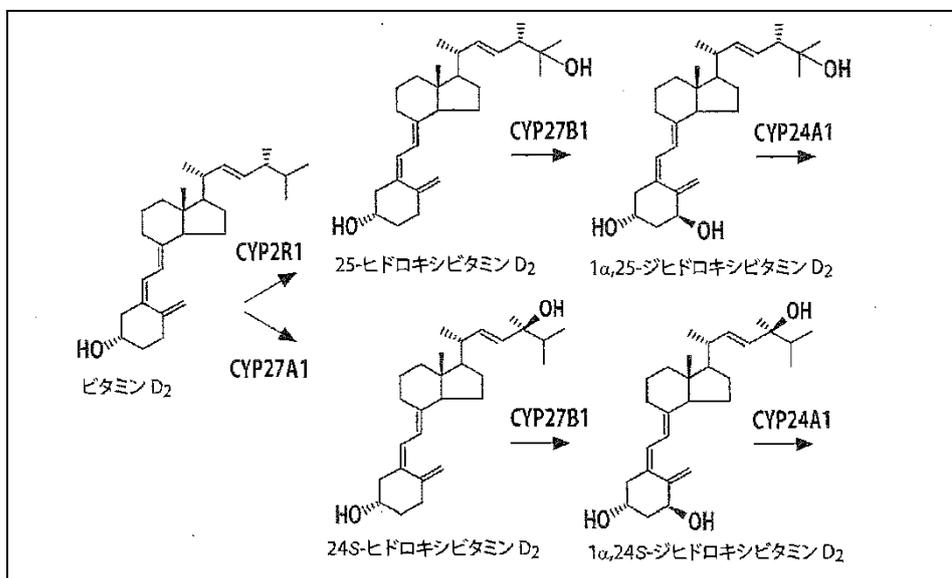


図 2 ヒトにおけるビタミン D₂ の代謝経路

(1) 薬物動態試験

① ラット

ラット (性別、匹数等不明) に ³H 標識 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を静脈内投与 (0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、薬物動態試験が実施された。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は投与 8 時間後に血清中放射活性の約 76% を占

めたが、ビタミン D₃ 及びビタミン D エステル類はそれぞれ 6.8 及び 9.8% であった。投与後 8 時間の尿中には、より極性の高い分画である 25(OH)D₃ 及び 1 α ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (1 α ,25(OH)₂D₃) がそれぞれ 96 及び 2.6% みられた。投与 8 時間後の肝臓及び腎臓における放射活性の約 90% は、25(OH)D₃ であった。また、1 α ,25(OH)₂D₃ のような極性代謝物及びビタミン D₃ も検出された。(参照 9)

② 豚

豚 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を 1 か月間混餌投与 (0、90、350 又は 250,000 IU(0、2.25、8.75 又は 6,250 μ g)²/頭/日、摂取量(μ g/kg 体重)及び被験動物の体重は不明) し、薬物動態試験が実施された。最終投与後のビタミン D₃ の血中濃度は、それぞれ 0.0065、0.008、0.013 及び 58.43 μ g/mL であった。その後血中濃度は低下し、最終投与 4 週間後には 0.007、0.0055、0.00875 及び 0.051 μ g/mL となった。最終投与 12 週間後には、6,250 μ g/頭/日投与群の血中濃度は、0.016 μ g/mL であった。(参照 9)

③ 羊

羊 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を筋肉内投与 (25、250 又は 2,500 μ g/kg 体重) した結果、25 μ g/kg 体重投与群では、投与後 6 日間のビタミン D₃ の血漿中濃度は、0.004 ~ 0.005 μ g/mL であった。(参照 9)

羊 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を単回経口又は筋肉内投与 (2,500~3,125 μ g/kg 体重(推奨用量の 50 倍以上)) した。投与 1 日後のビタミン D₃ の血漿中濃度は 0.007~0.008 μ g/mL であった。その後漸減し投与 15 日後には 0.004~0.005 μ g/mL となった。(参照 9)

羊 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を単回静脈内投与 (50,000 μ g/頭 : 1,000~1,250 μ g/kg 体重) した結果、投与 1、5 及び 20 日後の血漿中濃度はそれぞれ 1.47、0.3 及び 0.04 μ g/mL であった。(参照 9)

羊 (性別、頭数等不明) に 25(OH)D₃ を単回静脈内投与 (50,000 μ g/頭 : 1,000~1,250 μ g/kg 体重) した結果、投与 1、5 及び 20 日後の血漿中濃度はそれぞれ 0.60、0.40 及び 0.030 μ g/mL であった。(参照 9)

羊 (性別、頭数等不明) に ³H 標識ビタミン D₃ を単回筋肉内投与 (50 μ Ci) した結果、投与 3 日後の血漿中放射活性は、全て 25(OH)D₃ であった (検出濃度(μ g/mL)不明)。(参照 9)

² ビタミン D の国際単位 (IU) は、結晶ビタミン D₃ の 0.025 μ g を 1 IU と定めている (参照 3) ことから、以下参照資料中に記載の IU を単位とする投与量等は μ g に換算して記載した。

④ 鶏

鶏（1日齢、雄）に14日間ビタミンD₃欠乏飼料を投与後、³H標識ビタミンD₃又は³H標識25(OH)D₃を6日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し放射活性を測定した。

その結果、ビタミンD₃及び25(OH)D₃はそれぞれ投与量の66.5±3.3及び83.6±2.1%が吸収された。十二指腸から分泌された25(OH)D₃及びその他の代謝物の一部は空腸で再吸収された。また、1日当たり摂取されたビタミンD₃及び25(OH)D₃はそれぞれ20及び7%が排泄された。（参照10）

(2) 残留試験

① 豚

豚（交雑種、6週齢、雌雄各6頭/群）にビタミンD₃又は25(OH)D₃を42日間混餌投与（50、250又は500 ppm：2.2～3.3、11.0～16.7又は22.0～33.3 µg/kg体重/日、ビタミンD₃は50 ppmのみ）し、最終投与直後の組織中25(OH)D₃濃度を測定した。

結果を表1に示した。（参照11）

表1 豚におけるビタミンD₃及び25(OH)D₃42日間混餌投与後の組織中25(OH)D₃濃度 (ng/g)

試料	ビタミンD ₃	25(OH)D ₃		
	50 ppm	50 ppm	250 ppm	500 ppm
筋肉	<5	6.00±1.15	20.38±7.57	26.86±7.81
肝臓	<10	19.3±4.2	49.8±16.1	87.2±19.5
皮膚	25.1±4.0	30.0±9.1	88.2±34.6	151.5±56.6

定量限界：筋肉 5 ng/g、肝臓 10 ng/g、皮膚 20 ng/g

豚（交雑種(WL)、28日齢、20頭/群）にビタミンD₃又は25(OH)D₃を86日間混餌投与（50 ppm：2.2～3.3 µg/kg体重/日）し、最終投与直後の組織中25(OH)D₃濃度を測定した。

結果を表2に示した。（参照12）

表 2 豚におけるビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 86 日間混餌投与 (50 ppm) 後の組織中 25(OH)D₃ 濃度 (ng/g)

試料	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃
筋肉	<5	5.7±0.4
肝臓	<10	12.3±1.5
腎臓	<10	13.6±1.4
脾臓	<10	<10
腹部脂肪	<20	<20
皮下脂肪	<20	<20
皮膚	38.1±12.9	23.8±3.1

定量限界：筋肉 5 ng/g、肝臓・腎臓・脾臓 10 ng/g、脂肪・皮膚 20 ng/g

豚 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を 1 か月間混餌投与 (0、2.25、8.75 又は 6,250 µg/頭/日：摂取量(µg/kg 体重)不明) し、残留試験が実施された。投与終了時、肝臓中のビタミン D₃ 濃度はそれぞれ 2.25、1.75、5.25 及び 677.5 µg/kg であった。6,250 µg/頭/日投与群では、最終投与 4、12 及び 24 週間においてそれぞれ 22.25、3.75 及び 2.25 µg/kg と減少した。他の可食部組織の知見は得られなかった。(参照 9)

② 羊

羊 (性別、頭数等不明) に ³H 標識 25(OH)D₃ (50 µCi) 又は ³H 標識ビタミン D₃ (50 µCi) の単回筋肉内投与後、かなりの量の放射活性が肝臓及び腎臓から検出されたが、組織中放射活性は急激に減衰したため、可食部組織における残留濃度の評価はできなかった。(参照 9)

羊 (雌、4 頭/群) にビタミン D₃ を単回筋肉内投与 (500~625 µg/kg 体重：推奨用量の 10 倍量) し、投与 1、2、3、4 及び 7 か月後に組織中濃度を測定した。ビタミン D₃ 濃度は、投与 1 か月後では筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中でそれぞれ 2.90、5.40、2.90 及び 4.0 µg/kg であり、投与 7 か月後でも、腎臓 (1.60 µg/kg) 及び脂肪 (3.26 µg/kg) 中から検出された。(参照 9)

羊 (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ を単回経口、筋肉内又は静脈内投与 (2,500~3,125 µg/kg 体重(推奨用量の 50 倍以上)) し、残留試験が実施された。投与 22 日後の組織中ビタミン D₃ 濃度は、肝臓で 3.40~4.96 µg/kg、腎臓で 3.97~5.06 µg/kg、脂肪で 4.73~6.46 µg/kg であり、経口投与の場合が最も低いと報告されている。(参照 9)

③ 乳汁

乳汁中でビタミン D₂ 及びビタミン D₃ 並びに 22,23-ジヒドロエルゴステロール (ビタミン D₄) 及び 7-デヒドロシトステロール (ビタミン D₅) のようなより微量な物質の痕跡がみられることが報告されている。通常乳汁中には、ビタミン D は痕跡程度の量しか

みられない。(参照 9)

ビタミン D₃ の大量単回経口投与 (125,000~250,000 µg/乳用動物: 約 250~500 µg/kg 体重) により、投与後 10 日間に、低用量群で 1~3 µg/L、高用量群で 1.58~7 µg/L が検出された。投与 28 日後にはビタミン D₃ は検出されなかった。(参照 9)

ビタミン D₃ の大量単回静脈内投与 (125,000~250,000 µg/動物: 約 250~500 µg/kg 体重) により、投与 7 日後の乳汁中のビタミン D₃ 濃度は、低用量群で 2.5 µg/L、高用量群で 9 µg/L であった。投与 28 日後には、ビタミン D₃ は、少数の動物からのみ検出された (0.5~2.25 µg/L)。(参照 9)

羊 (乳用種) に、ビタミン D₃ を単回静脈内投与 (50,000 µg/頭: 1,000~1,250 µg/kg 体重) した結果、乳汁中のビタミン D₃ 濃度は、投与 1、3 及び 10 日後で 360、200 及び 40 µg/L であった。投与 20 日後には、乳汁中のビタミン D₃ は投与前のレベル (2~3 µg/L) に回復した。(参照 9)

④ 鶏

鶏 (採卵鶏(デカルブ)、24 週齢、10 羽/群×9 反復; 計 450 羽) にビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を 224 日間混餌投与し、最終投与後の組織及び卵中 25(OH)D₃ 濃度を測定した。投与量はビタミン D₃ が 69 ppm (3.8~4.2 µg/kg 体重/日)、25(OH)D₃ が 41.25、82.5、412.5 又は 825.0 ppm (2.3~2.5、4.6~5.0、23~25 又は 46~50 µg/kg 体重/日) であった。

結果を表 3 に示した。(参照 13)

表 3 鶏におけるビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 224 日間混餌投与後の組織中 25(OH)D₃ 濃度 (ng/g)

試料	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃			
	69 ppm	41.25 ppm	82.5 ppm	412.5 ppm	825.0 ppm
卵	10.5±3.0	11.9±6.7	13.2±7.0	24.2±7.9	46.9±9.5
肝臓	7.6±0.9	7.5±1.9	9.2±2.0	25.6±6.0	46.5±18.5
筋肉 (胸部)	2.5±0.8	—	3.4±1.0	8.2±5.2	—
筋肉 (大腿)	3.7±0.7	—	4.6±0.7	14.5±5.9	—
皮膚+脂肪	10.7±1.9	—	13.5±2.2	44.6±6.2	—

—: 測定せず 定量限界不明

鶏 (肉用鶏、1 日齢、雌雄各 40 羽/群) にビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を 36 日間混餌投与 (それぞれ 125 ppm: 7.4~10.8 µg/kg 体重/日又は 100 ppm: 9.3~13.5 µg/kg 体重/日) し、最終投与後の組織中 25(OH)D₃ 濃度を測定した。

結果を表 4 に示した。25(OH)D₃ 濃度は全組織で定量限界未満であった。(参照 14)

表 4 鶏におけるビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ 36 日間混餌投与後の組織中 25(OH)D₃ 濃度 (ng/g)

試料	ビタミン D ₃	25(OH)D ₃
	125 ppm	100 ppm
肝臓	<10	<10
腎臓	<10	<10
筋肉	<5	<5
脂肪	<20	<20

定量限界：筋肉 5 ng/g、肝臓・腎臓 10 ng/g、脂肪 20 ng/g

2. 毒性に関する知見

(1) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium を用いたビタミン D₃ の復帰突然変異試験及びヒト培養末梢血リンパ球を用いた 25(OH)D₃ の染色体異常試験の内容を表 5 に示した。結果はいずれも陰性であった。(参照 15、24)

表 5 ビタミン D₃ 及び 25(OH) D₃ の遺伝毒性試験

試験	被験物質	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	ビタミン D ₃	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.033 ~ 10 mg/plate (±S9)	陰性*
染色体異常試験	25(OH)D ₃	ヒト培養末梢血リンパ球	2.0、3.5、6.1、10.7、 18.7、32.7 µg/mL (-S9) 22 h 培養 5.7、10.0 µg/mL (-S9) 46 h 培養 18.7、32.7、57.1 µg/mL (+S9) 22 h 培養 10.7、18.7、32.7、57.1 µg/mL (+S9) 46 h 培 養	陰性

* : 1 mg/plate 以上の用量で僅かな毒性を示した。

h : 時間

(2) 急性毒性試験

各動物種における急性毒性試験の結果を表 6 に示した。(参照 9、16、17)

表 6 各動物種におけるビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ の LD₅₀

動物種	投与物質	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	ビタミン D ₃	経口	42
	25(OH)D ₃	腹腔内	210
ラット	ビタミン D ₃	経口	42
	25(OH)D ₃	経口	>200
	25(OH)D ₃	経口	>320
	25(OH)D ₃	腹腔内	>320
イヌ	ビタミン D ₃	経口	80

ラット (Wistar 系) にビタミン D₃ を 3 日間連続投与 (100,000 IU(2.5 mg) : 投与経路不明) すると、心筋壊死がみられた。(参照 8)

ラット (雄) にビタミン D₂ を混餌投与し、急性毒性試験が実施された。0.39 %以上投与群では投与 3 日以内に全てのラットが死亡した。投与後 7 日間の累計摂取 LD₅₀ は 110.5 mg/kg であった。生存及び死亡ラットで多くの器官に石灰沈着が、また腎尿細管障害、肺出血、肝小葉中心性壊死及び高 Ca 血症が認められた。(参照 8)

ラット、マウス及びイヌの急性毒性試験では、食欲不振、衰弱、血清中 Ca 及びリンの増加並びにほぼ全ての臓器の出血、壊死及び石灰化がみられた。(参照 9)

イヌにおける致死量は 13 mg/kg 体重とされている。直接的な影響は血性下痢、食欲不振、多尿及び衰弱である。生残動物においては、慢性のビタミン D 過剰症と同様の Ca 蓄積がみられた。(参照 7)

(3) 亜急性毒性試験

① 4 及び 26 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (CrI:CD BR、10 週齢) にビタミン D₃ を 26 週間反復経口投与 (0、125、250 又は 500 µg/kg 体重/日³⁾ し、亜急性毒性試験が実施された。全投与群で Ca 及びリンの血清中濃度及び Ca の尿中排泄が増加した。投与開始 4 週後に、125 及び 250 µg/kg 体重/日投与群で腎尿細管の散発的な石灰沈着巣がみられ、500 µg/kg 体重/日投与群ではさらに明瞭な変化がみられた。投与開始 26 週後には、500 µg/kg 体重/日投与群では全例で腎に軽度又は中等度の腎石灰沈着が、250 µg/kg 体重/日投与群では軽度の石灰沈着がみられたが、125 µg/kg 体重/日投与群ではほとんど石灰沈着はみられなかった。(参照 7)

② 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) に 25(OH)D₃ を 6 か月間混餌投与 (0、0.012、0.04

³ 参照資料原文では 12.5、25 又は 50 µg/kg 体重/日

又は 0.12 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、血液学的検査、臓器重量に投与に起因する影響はみられなかった。

摂餌量が、0.04 mg/kg 体重/日以上投与群で、対照群及び 0.012 mg/kg 体重/日投与群に比べ低下した。

病理組織学的検査で、腎の石灰化が対照群を含む全群の雌でみられた。結石が 0.04 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で膀胱に、0.12 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎盂にみられた。(参照 18)

③ 7～21 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (性別、頭数等不明) にビタミン D₂ を 7～21 日間経口投与 (500 又は 1,000 µg/kg 体重/日) した結果、高 Ca 血症を伴う腎症を発症した。(参照 9)

④ 4 か月間亜急性毒性試験 (豚)

豚 (2 か月齢) にビタミン D₃ を 4 か月間混餌投与 (0.025、0.075、0.05 又は 0.1 ppm : 0.15、0.45、3 又は 6 µg/kg 体重/日に相当) し、亜急性毒性試験が実施された。特に 6 µg/kg 体重/日投与群で冠状動脈血管内膜の肥厚がみられ、同部で脂肪を含有した細胞及び変性細胞の増加もみられた。(参照 7)

⑤ 反復投与試験 (サル)

アカゲザル (性別、頭数等不明) にビタミン D₃ (1,250～10,000 µg/匹) を反復経口投与 (日数不明) した結果、全例に高 Ca 血症が生じて死亡し、軟部組織に高度の石灰化が認められた。(参照 8)

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

① 26 週間投与試験 (ラット) 〈参考データ〉

種々の糖アルコール類の高用量投与により誘発される褐色細胞腫の発がん機序として推察される、血中カルシウム濃度の上昇による髄質細胞の増殖を解析するため、ラット (CrI:CD) にビタミン D₃ を 26 週間反復経口投与 (125、250 又は 500 µg/匹) した試験が実施された。

その結果、血中 Ca 濃度が上昇し、副腎褐色細胞の細胞増殖が増加するとともに、限局性過形成が誘発され、また 250 又は 500 µg/匹投与群で、各 1 例ではあるが褐色細胞腫の発生がみられたことから、副腎褐色細胞腫誘発に関連している可能性が示唆された。(参照 8)

② 発がん修飾作用 a 〈参考データ〉

1,2-ジメチルヒドラジンによりイニシエーション処置され、20%脂肪食を付加することにより結腸腫瘍が誘発されたラットにビタミン D₃ を混餌投与すると、結腸腫瘍や前腫瘍性病変の発現は抑制された。(参照 8)

③ 発がん修飾作用 b (参考データ)

50 mg/kg 体重のメチルニトロソ尿素を 50 日齢のラット (SD 系、雌) に投与することにより誘発された乳腺腫瘍は、ビタミン D₃ と 9-シス-レチン酸を 150 日間混餌投与することにより発生頻度が 44%減少した。(参照 8)

1980 年、日光照射時間の短い地方で大腸がんの発生率の高いことが報告されて以来、ビタミン D と大腸がんとの関係が注目された。一方、1981 年には *in vitro* で活性型ビタミン D が直接的に白血病や固形がん細胞の分化誘導作用により発育を抑制することが報告されたが、その作用発現に要する濃度はビタミン D の生理的濃度に比べ約 100 倍程度高濃度である。したがって、悪性腫瘍の治療のためにビタミン D 製剤を投与し有用な効果の報告がされているものの、高用量が必要であるため副作用として高 Ca 血症をきたすことが問題となる。(参照 5)

(5) 生殖発生毒性試験

① 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雄 10 匹/群、雌 20 匹/群) を用いて 25(OH)D₃ の強制経口投与 (0、12 又は 40 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与) による生殖毒性試験が実施された。投与は、雄では交配 60 日前から交配期間中に、雌では交配 14 日前から交配及び妊娠分娩期間中に実施された。

母動物では、12 µg/kg 体重/日投与群の雌雄で対照群と比べ体重が軽度に減少したが有意差はみられず、40 µg/kg 体重/日投与群では対照群と同様であった。12 µg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例で児の死産 (産児数 10 匹) が認められ、投与群における死産児数は対照群に比べ高値を示したが、用量相関性はみられず投与の影響とはみなされなかった。

交配率、妊娠及び分娩に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 19)

② 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、12 匹/群) の妊娠 6~15 日に 25(OH)D₃ を強制経口投与 (0、12 又は 40 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与) し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、投与群の体重が対照群に比べて僅かに低値であった。12 µg/kg 体重/日投与群の同腹児数が対照群に比べて少なかったが、1 例の出産児数が僅か 5 匹であったためであり、40 µg/kg 体重/日投与群では対照群と同様であった。

胎児では、40 µg/kg 体重/日投与群で、1 匹に 4 種の肋骨骨格異常がみられた。また、12 µg/kg 体重/日投与群で、1 例の体重が 1.9 g であった胎児に頭蓋骨の未発達及び第 5 中手骨欠損がみられたが、投与に起因するものとは考えられなかった。(参照 19)

催奇形性はみられなかった。

③ 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、12 匹/群) の妊娠 6~15 日に 25(OH)D₃ を強制経口投与 (0 又は 60 µg/kg

体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与)し、発生毒性試験が実施された (Segment II 試験の一部)。

60 µg/kg 体重/日投与群において、低体重を示した 3 例の胎児に骨格異常及び骨化不全がみられたが、異常の出現率は対照群と比べて低いか又は同程度であると考えられた。(参照 19)

催奇形性はみられなかった。

④ 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、20 匹/群) の妊娠 15 日から 3 週間の授乳期間を通じて 25(OH)D₃ を強制経口投与 (0、12、40 又は 60 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与)し、周産期及び授乳期投与試験が実施された。妊娠、分娩、授乳及び児動物の生存率に投与の影響はみられず、各種測定値は全投与群において対照群と同程度であった。(参照 19)

⑤ 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (15 匹/群) の妊娠 6~18 日に 25(OH) D₃ を強制経口投与 (0、5、25 又は 50 µg/kg 体重/日、対照群には溶媒(コーン油)を投与)し、発生毒性試験が実施された。

5 µg/kg 体重/日投与群で異常はみられなかったが、25 µg/kg 体重/日以上投与群で骨格異常の発現率に有意差がみられた。

25(OH) D₃ は 25 µg/kg 体重/日以上用量でウサギに催奇形性を示すと考えられた。(参照 19)

⑥ 発生毒性試験 (ウサギ) (参考データ)

ビタミン D はヒトの推奨用量の 4~15 倍の用量を投与した場合、動物に催奇形性を発現することが判明している。ビタミン D を高用量 (ヒトの推奨用量の 4~15 倍) 投与された妊娠ウサギから生まれた児動物に大動脈弁上狭窄症に類似した病変がみられ、この病変のみられない児動物では急性ビタミン D 過剰症の成動物と同様の血管の変化がみられた。これらの症状はおそらく高 Ca 血症によるものである。(参照 7)

ウサギは催奇形性を検討する上で汎用される動物であるが、ビタミン D に対し極めて感受性が高く要求量以上の過剰な Ca を吸収する。このことからビタミン D 関連物質のヒトにおける催奇形性を検討するのに適した動物モデルとは言い難い。(参照 20)

⑦ 発生毒性試験 (豚) (参考データ)

豚 (雌) にビタミン D₃ を混餌投与 (8,150 又は 55,000 ppm : 0.5 又は 3.4 µg/kg 体重/日、投与期間不明)し、6 週齢の児動物の冠状動脈を検査した結果、高用量投与群の児動物では、低用量投与群の児動物に比べ、より多くの平滑筋細胞の変性がみられた。(参照 7)

(6) ヒトにおける知見

① 急性毒性

血清中 Ca 濃度が 2.75 mmol/L 未満の高齢の被験者は、ビタミン D₂ の単回筋肉内投与 (7,500 µg/ヒト) を年に 1 回、4 年にわたり実施しても十分に忍容性があった。一過性に高 Ca 血症を示した可能性のある例を除き、投与直後の血清中 Ca 濃度の報告はない。血清中 Ca 濃度の僅かな上昇は投与 2~3 か月後までみられた。ビタミン D を 10,000 µg/ヒトの用量で単回筋肉内投与しても明らかな毒性影響はみられなかった。(参照 7)

1~2 歳の幼児に、ビタミン D を 3~5 か月毎に経口投与 (15,000 µg/ヒト) した。Ca、リン及びビタミン D 代謝物が各投与前及び投与 2 週後に測定された。25(OH)D は、平均濃度が 240~430 nmol/L (範囲: 130~930 nmol/L) まで上昇し、次の投与前には 130 nmol/L 未満にまで回復した。全ての幼児は初回投与前に血清中 Ca 濃度は正常値であったが、14 例 (34%) で血清中 Ca 濃度が 2.80 mmol/L 以上 (2.81~3.32 mmol/L) となり、25(OH)D の蓄積性の増加はみられなかったが、ビタミン D の用量が過剰であったことが示された。

上記試験と同様の投与を実施された 10 名の 1.5~14 歳の子供が腎石灰沈着症と診断された。しかし、試験の時点においては血清中のビタミン D 濃度は正常であった。これは、反復する一過性のビタミン D 過剰症及び高 Ca 血症の発現であっても、腎石灰沈着症のような不可逆性の毒性影響を誘発することを示唆していると考えられた。(参照 7)

子供 (年齢不明) にビタミン D₃ を 3 か月毎に経口投与 (2,500、5,000 又は 15,000 µg/ヒト) した。各投与群における初回投与 2 週後の 25(OH)D 濃度はそれぞれ 92±42、150±55 及び 307±160 nmol/L であった。血清中 Ca 濃度が 15,000 µg/ヒト投与群で一過性に上昇したが、他の投与群では上昇しなかった。15,000 µg/ヒト投与群の半数の児においてビタミン D の過剰状態が初回投与 6 か月後まで持続した。(参照 7)

幼児において、中等度の高 Ca 血症が一度発現すると、数か月にわたり発育障害が生じる可能性がある。(参照 7)

② 生殖発生毒性

妊娠期間中、母体の血清中 25(OH)D はビタミン D の摂取と相関性があるが、血清中の活性代謝物である 1α,25(OH)₂D は、主に胎盤の脱落膜細胞における合成に依存しビタミン D 結合タンパク質 (DBP) も増加する。胎児は母体からの 25(OH)D の供給に全て依存しており、同時に 24,25(OH)₂D も胎盤を通過して容易に拡散すると考えられる。母体と胎児の 1α,25(OH)₂D 濃度の関係はより複雑であり、相関性を示す知見と、それを支持しない知見もある。(参照 7)

副甲状腺機能低下症の女性及び (遺伝的に) 1α,25(OH)₂D 非感受性の女性の妊娠中における 1α,25(OH)₂D の投与 (それぞれ 0.5~2 µg/ヒト/日及び 17~36 µg/ヒト/日) に関する報告がある。後者の症例では、母体における血漿中 1α,25(OH)₂D 濃度は非常に高か

ったが、Ca 濃度は正常であった。出産時に臍帯血清中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は著しく上昇し (940 pmol/L、正常値の平均値 : 47.5 pmol/L)、子供は生後 2 日間に軽度の高 Ca 血症を呈した。他の毒性徴候を示す子供はみられなかった。このことから、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ の血中濃度は子宮内の Ca 濃度にほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

このことは、妊娠後期にビタミン D を補充 (25 μg /ヒト/日) しても発育遅延を呈する乳児の割合は減少することからも裏付けられている。(参照 7)

妊娠中に母体が高 Ca 血症を呈した場合、胎児において、ビタミン D に対する感受性、副甲状腺機能の抑制又は妖精顔症候群 (syndrome of elfin face)、精神発達の遅滞及び先天性大動脈弁上狭窄症を増加させる可能性がある。

しかしながら、妊婦における試験では対照群の設定がなく、どのくらいの用量でこのような所見が起こるのか不明である。(参照 7)

授乳中の女性に冬季にビタミン D_2 を投与 (25 又は 50 μg /ヒト/日) した結果、50 μg /ヒト/日投与群の子供のみで血中のビタミン D 代謝物濃度が正常であった。ビタミン D を 10 μg /ヒト/日の用量で投与され、またビタミン D を補充されていない母親から授乳されている乳児における血中のビタミン D の状態は、50 μg /ヒト/日投与群の母親の子供と同様であった。(参照 7)

③ 過剰症について

ビタミン D は、尋常性狼そう等に大量投与されるが、大量連続投与により、ビタミン D 過剰症が発現する。小児特に乳児が過剰症に陥りやすく、高 Ca 食は過剰症を促進する。ビタミン D に対する感受性は個人差が大きいため注意を要する。ビタミン D の過剰投与 (3,750 μg /日) により、腸管からの Ca 吸収が促進され、血漿中 Ca 濃度は増加する。これは副甲状腺の機能抑制を招き、尿中リン排泄が抑制され、血漿中のリン濃度が上昇する。このため、リン酸 Ca が、気管、肺胞、血管壁、腎臓等に沈着し、最終的に尿毒症を招くことがある。また骨から血中への Ca 移動を起こし、骨粗しょう症や骨破壊も現れる。

脂質代謝も阻害され、血漿中コレステロール濃度を上昇させる。臨床症状として食欲不振、便秘、脚気、嘔吐、口渇、多飲、多尿、倦怠感、筋力低下、頭痛、高血圧、体重減少、皮膚がん、痔、色素沈着、排尿障害等がみられる。軽症例ではビタミン D の投与を中止すると治癒するが、重症例には副腎皮質ホルモンが奏効する。(参照 8)

ビタミン D 過剰症は高 Ca 血症の生理学的影響と関連があり、いったん腎臓における Ca 排泄能の限度を超過すると発現する。最も高頻度にみられるビタミン D 過剰症の臨床徴候は、食欲不振、体重減少、虚弱、倦怠感、見当識障害、嘔吐及び便秘である。高 Ca 血症は、また、子供の発育遅延、興奮性、無力症、持続性の発熱、多尿症及び多渴症、脱水、高血圧並びに機能性腎不全をも引き起こす。持続性の高 Ca 血症に伴う長期間にわたる毒性により、軟部組織、特に腎実質、尿管、血管壁、筋肉及び腱で Ca の過剰な沈着を招く。(参照 7)

通常の食事では過剰量のビタミン D 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ビタミン D 過剰症が起こる可能性が高いとされている。(参照 5)

④ 血清中 25(OH)D とビタミン D の毒性

35 報のレポートから、ビタミン D の摂取と投与群における血清中 25(OH)D 濃度の用量相関性についてまとめられている。試験の多くは投与期間が 4 週間以下であり、25(OH)D の半減期が 1~2 か月であることから、そのような短期間で定常状態に達するとは考えられない。しかし、ビタミン D を 20 µg/ヒト/日から 250~500 µg/ヒト/日の用量で投与しても、血清中 25(OH)D 濃度は 75~220 nmol/L の狭い範囲に維持されている。ビタミン D の摂取量がこの生理学的範囲を超えると、25(OH)D が用量相関的に上昇し、毒性に関与する。明らかに、ビタミン D 関連物質の投与に対し、血清中 25(OH)D 濃度を調節することで、その作用を和らげる恒常性維持機構が存在している。このビタミン D の摂取の生理学的範囲は、全身を日光に当てて産生されると考えられる 250~625 µg/ヒト/日と同程度である。(参照 7)

ビタミン D を月に 1 回数か月間投与 (7,500 µg/ヒト/回) された患者では、血清中 25(OH)D 濃度が約 600 nmol/L であり、毒性がみられた。これは、25(OH)D の産生による明らかな恒常性維持機構の一時的な破綻に由来する毒性徴候の発現と考えられる。ビタミン D の大量単回投与では、血清中 25(OH)D 濃度が急速に高いピークを示し、その後濃度は徐々に低下した。(参照 7)

血清中 25(OH)D 濃度が約 67 nmol/L の若い健康な男性にビタミン D₃ を投与 (25、250 又は 1,250 µg/ヒト/日) した。投与 8 週後に血清中 25(OH)D 濃度はそれぞれ 29、146 (100~225) 及び 643 (400~1,000) nmol/L 増加した。25(OH)D の反応は BMI (Body Mass Index) 又は体重との関連性はなかった。BMI が高い場合、投与に対し 25(OH)D の変化は少ないと予測された。この試験における投与期間は短く、25(OH)D の定常状態に達することはできなかった。(参照 7)

高齢者にビタミン D₃ の 6 週間経口投与 (50 µg/ヒト/日) 試験を二重盲検法により実施した。投与開始 7 週 (最終投与後) に血清中 25(OH)D 濃度は 80.1±6.7 nmol/L に達したが、定常状態に達しなかったということを完全に否定することはできない。(参照 7)

ビタミン D の 2.5 か月間投与 (10、25 又は 250 µg/ヒト/日) 試験が実施された。10 及び 25 µg/ヒト/日投与群では血清中 25(OH)D 濃度が約 55 nmol/L の定常状態に達したが、250 µg/ヒト/日投与群では約 120~140 nmol/L に達した。しかし、この場合定常状態には達していないと考えられ、ビタミン D の形態も不明である。(参照 7)

4 か月以上にわたりビタミン D₂ 又はビタミン D₃ を毎日同量投与され、定常状態に達

した128人の血清中25(OH)D濃度を測定した結果、45 µg/ヒト/日投与群では全員が130 nmol/L未満であったが、150 µg/ヒト/日投与群では大部分が130 nmol/L以上200 nmol/L未満であった。60~70 µg/ヒト/日の投与量における回帰直線の95%信頼限界の上限値は、25(OH)D濃度130 nmol/Lであった。(参照7)

健常ボランティア(33及び28人/群)にビタミンD₃を1~5か月間経口投与(それぞれ25又は100 µg/ヒト/日)した。投与開始4及び5か月時に25 µg/ヒト/日投与群の平均血清中25(OH)D濃度は70 nmol/L(45~120 nmol/L)であったが、100 µg/ヒト/日投与群では100 nmol/L(65~120 nmol/L)であった。(参照7)

健康な閉経前の女性(19人)にビタミンD₂又はビタミンD₃を8週間経口投与(100 µg/ヒト/日)した。被験者にはCaも投与(0.5 g/ヒト/日)された。最終投与後(投与開始8週間後)の血清中25(OH)D濃度はビタミンD₂及びビタミンD₃投与群でそれぞれ35.5 nmol/L(19.7~48.3 nmol/L)及び45.4 nmol/L(31.0~55.4 nmol/L)であった。血清中25(OH)D₃濃度の低下がビタミンD₂投与群でみられ、その結果、総25(OH)D濃度は投与前の状態と変化がなかった。(参照7)

⑤ ビタミンDの摂取と高Ca血症

高Ca血症は、血清中Ca濃度が2.75 mmol/L以上、または血清中Caイオンが1.35 mmol/L以上と定義されている。50 µg/ヒト/日のビタミンDを6か月間投与した場合血清中のCaは正常であり、健常な成人に250 µg/ヒト/日の用量で6週間投与しても血清及び尿中Ca濃度に有意な上昇はみられなかった。1,250 µg/ヒト/日以上以上の投与では、血清中Ca濃度は2.82~4.00 mmol/Lの範囲であった。中高年の女性の骨粗しょう症の治療にビタミンDが使用される場合について評価された。これらの女性は骨粗しょう症に加え健康問題を抱えており、1,250 µg/ヒト/日の用量で週に1回の投与から同用量で6週間から5年間のビタミンDの投与で腎機能低下及び高Ca血症が伴うことが判明した。(参照7)

結核感染者又は非感染者におけるビタミンD投与の血清中Ca濃度に対する影響について調べられた。被験者の食事には3か月間にわたりビタミンDが添加(10、20、30、60又は95 µg/ヒト/日)された。21~60歳の健康な男女30人を結核非感染群とした。この群では、60 µg/ヒト/日以上投与により血清中Caの有意な上昇がみられた。正常対照におけるビタミンD 60 µg/ヒト/日投与後の血清中Ca濃度は2.43 mmol/Lから2.62 mmol/Lに上昇したが、高Ca血症は示さなかった。95 µg/ヒト/日の用量の投与後は、正常対照における血清中Ca濃度は2.46 mmol/Lから2.83 mmol/Lに上昇した。ビタミンD製剤の性質、ビタミンD摂取の背景及び血清中25(OH)D濃度についての情報は得られていない。(参照7)

健康な閉経前の女性(19人)にビタミンD₂又はビタミンD₃を8週間経口投与(100 µg/ヒト/日)し、血清中ビタミンD代謝物及びCa濃度について調べた。ビタミンD₃

を投与（100 µg/ヒト/日）した場合、血清中 Ca 濃度はすぐに有意に上昇した（0.05 mmol/L）。尿中 Ca 排泄は僅かに増加し、Ca/クレアチニンの平均モル比は 0.518 となったが、Ca 尿症の 1.0 を十分に下回っていた。（参照 7）

健常ボランティア（33 及び 28 人/群）にビタミン D₃ を 1～5 か月間経口投与（それぞれ 25 又は 100 µg/ヒト/日）した。全被験者の血清中 Ca 濃度は基準値の範囲内であり、大きく外れた値はみられなかった。同様に、尿における Ca/クレアチニンモル比にも基礎値から大きく外れた値はみられなかった。25 µg/ヒト/日投与群より 100 µg/ヒト/日投与群において、Ca/クレアチニンモル比が 1.0 を超える被験者が多かった。（参照 7）

⑥ 血清中 25(OH)D、血清中 Ca 及び高 Ca 血症

くる病患者では、紫外線照射による治療期間において、血清中 25(OH)D 濃度及び血清中 Ca 濃度は並行して増加する。投与により、血清中 Ca 濃度は 2.5 mmol/L を超えることはなく、血清中 25(OH)D 濃度も 125 nmol/L を超えることはなかった。また、ビタミン D を強化したミルクを過剰に摂取した患者では、血清中 25(OH)D 濃度及び血清中 Ca 濃度に相関性がみられた。Ca 濃度が 2.75 mmol/L 以上の Ca 血症の血清では、25(OH)D 濃度が 200 nmol/L を超えるという特徴があった。（参照 7）

血清中 Ca 濃度は正常であるが、血清中 25(OH)D 濃度が 177±41 (132～222) nmol/L で高 Ca 尿症であり血清中副甲状腺ホルモン (PTH) 値が低い 4 人の患者の報告がある。サプリメントとしてビタミン D を摂取し、摂取量は不明であった。サプリメントの摂取を中止すると尿中 Ca は正常となり、血清中 25(OH)D 濃度も正常 (<130 nmol/L) になった。（参照 7）

8～9 月に海辺で働いたイスラエルの救助員 45 人について、同様の人数、年齢及び季節の対照群と比較検討した。両群とも血清中 Ca 濃度は同様であったが、救助員群では、血清中 PTH 値が有意に低く、血清中 25(OH)D 濃度は高く（対照群が 65±25 nmol/L に対し 148±105 nmol/L）、Ca の尿中排泄率は高かった。11 人の救助員は腎結石症であり、この発現率は通常発生率より有意に高かった。救助員群では対照群に比べて僅かに尿量が少なかった。（参照 7）

(7) 対象動物等を用いた安全性試験

① 牛

牛にビタミン D₂ を 7 日間経口投与（750,000 µg/頭/日：1,500 µg/kg 体重/日、推奨用量の 30 倍）しても毒性影響はみられなかった。より長期間（10、21 又は 30 日間）の投与では、剖検所見で臓器の石灰化が報告されている。これらの影響はその範囲と重篤度で投与期間と相関性がみられた。（参照 9）

② 豚

豚にビタミン D₃ を推奨用量の 625 倍までの用量で経口投与した結果、臨床徴候（食

欲不振、多尿症) がみられた。推奨用量の 25、125 又は 625 倍量の用量の投与では、副甲状腺機能低下及び血漿中 Ca 濃度の増加が報告されている。5 倍量の投与では投与による影響はみられなかった。(参照 9)

③ 馬

馬では、少なくとも 2 か月間の注射による投与 (100,000 µg/頭/週) 又は数か月間の経口投与 (5,000 µg/頭/日) による、ビタミン D の過剰症の報告がある (体重は不明)。(参照 9)

3. 国際機関等における評価について

(1) EFSA における評価

EFSA では、成人に対しては、高 Ca 血症がビタミン D の毒性の指標として選択された。ヒトの 2 試験で、234~275 µg/ヒト/日の摂取では高 Ca 血症は発現せず、NOAEL 250 µg/ヒト/日が設定された。これらの試験の不確定要素を考慮して、妊婦及び授乳中の女性を含む成人の許容上限摂取量 (UL) は 100 µg/ヒト/日に設定された。小児及び若年層における高用量のビタミン D の摂取のデータが不足しているものの、11~17 歳の年齢層に対し、この年代は骨生成及び成長が迅速に行われる年齢層であり、成人と比較してビタミン D の許容値が低いとは考えにくいことから、100 µg/ヒト/日の UL が設定された。1~10 歳の子供にも同様の考え方が適用され、体格が小さいことを考慮し、50 µg/ヒト/日の UL が設定された。乳児 (0~12 か月齢) に対しては、高用量のビタミン D の摂取により成長が障害され、高 Ca 血症が発現するというデータが過去に得られており、過去のリスク評価以来限定的ではあるが更なる知見も得られたため、25 µg/ヒト/日の UL が保持された。欧州 14 か国の調査におけるビタミン D の摂取のデータから、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でもこれらのビタミン D の UL 未満であることが示された。(参照 21)

また、家畜及び家きんの飼料中のビタミン D₃ 含有量について評価された。欧州 14 か国における最近の栄養調査では、ビタミン D の摂取量は安全上限値 (Upper Safe Limit) を十分下回ることが判明した。動物由来の食品はビタミン D₃ の飼料添加を含む最近の飼育方法で生産されることを前提とした場合、現在認められている最大量のビタミン D を飼料に添加しても UL を超えないと結論付けている。(参照 22)

(2) EMEA における評価

ビタミン D は体内で生合成され、通常食品として摂取される栄養要素であり、動物用医薬品としては、個々の動物の短期的な治療のためだけに使用される。投与された動物は治療中又は治療直後に食用に供されることは考えにくい。動物の可食部に自然に存在するビタミン D 濃度には大きなバラツキがあり、MRL 確立のための調査は非常に困難である。これらのことから、EMEA では MRL を設定する必要はないと結論付けた。(参照 9)

(3) その他

CRN⁴では、高 Ca 血症を指標とした NOAEL 100 µg/ヒト/日は他の評価機関でも支持されている値ではあるが、臨床試験で 60 µg/ヒト/日摂取で副作用がなかったことからビタミン D の Tolerable Upper Intake Level from Supplements (ULS) として 60 µg/ヒト/日が設定されている。(参照 23)

(4) 日本における評価

日本では、「日本人の食事摂取基準 2010 年版」(厚生労働省)において、ビタミン D の過剰摂取による健康障害は、高 Ca 血症を指標とすることが適当と考えられ、高齢者、妊婦及び授乳婦を含む成人では 50 µg/ヒト/日を UL としている。また、乳児については、多量のビタミン D 摂取によって成長遅延が生じる危険性があることから、25 µg/ヒト/日の UL が設定されている。小児については、表 7 のとおり設定されている。(参照 6)

表 7 小児の UL

年齢 (歳)	UL (µg/ヒト/日)
1~2	25
3~5	30
6~7	30
8~9	35
10~11	35
12~14	45
15~17	50

III. 食品健康影響評価

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであり、紫外線の照射を受けてヒトの体内でも生合成される。また、魚肉、バター、卵黄等に含まれており、通常食品を通じて摂取されている。

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。

EFSA では、家畜及び家きんの飼料中のコレカルシフェロールの含有量について評価されており、現在認められている最大量のコレカルシフェロールを飼料に添加しても UL を超えないと結論付けている。また、EFSA では、各年齢層における UL は、高 Ca 血症をカルシフェロールの毒性の指標として設定されているが、欧州 14 か国の調査におけるカルシフェロールの摂取のデータから、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でも UL 未満であることが示されている。

EMEA では、動物用医薬品としては短期的な治療のためだけに使用され、投与された

⁴ Council for Responsible Nutrition : 米国に本拠を置く、栄養補助食品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体

動物が治療中又は治療直後に食用に供されることは考えにくく、MRL を設定する必要はないとされている。

さらに、カルシフェロールは我が国における飼料添加物、食品添加物等、様々な分野で使用されており、その使用実績においてもこれまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

これらのことから、食品を介してヒトが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。また、カルシフェロールを含む食品について、長年の食習慣における弊害も認められていない。

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。また、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。

以上のことから、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と考えられる。

〈別紙 1：ビタミン D 関連物質略称〉

略 称	物 質 名
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
ビタミン D ₄	22,23-ジヒドロエルゴステロール
ビタミン D ₅	7-デヒドロシトステロール
25(OH)D	25-ヒドロキシカルシフェロール
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
1 α ,25(OH) ₂ D	1 α ,25-ジヒドロキシカルシフェロール
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)

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
LD ₅₀	半数致死量
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
PTH	副甲状腺ホルモン
UL	Tolerable Upper Intake Level：許容上限摂取量

〈参照〉

1. 食品衛生法第11条第3項の規定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として厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. 岩波 生物学辞典 第4版、八杉龍一・小関治男・古谷雅樹及び日高敏隆、岩波書店、2002
4. 南山堂 医学大辞典、鈴木肇、南山堂、2004
5. ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011
6. 厚生労働省、日本人の食事摂取基準 [2010年版]、2010
7. EFSA: “Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake of vitamin D”, Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006
8. 食品添加物公定書解説書 第8版、谷村顕雄及び棚元憲一、廣川書店、2007
9. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
10. A.Bar, M.Sharvit, D.Noff, S.Edelstein and S.Hurwitz: Absorption and excretion of cholecalciferol and of 25-hydroxycholecalciferol and metabolites in birds, J. Nutr. .1980; 110: 1930-1934
11. Tolerance evaluation of 25-hydroxycholecalciferol in weaner piglets (非公表)
12. Evaluation of the effects of the long term dietary supplementation with 25-hydroxycholecalciferol on the zootechnical performance and on the tissue concentration of 25-hydroxycholecalciferol on the pig (非公表)
13. Target animals safety/toxicity of ISOGEN'S HyD in laying hens fed mash feed without medication (非公表)
14. Effects of supplementation with vitamin D₃ and 25-hydroxycholecalciferol on the growth performance, bone characteristics and tissue concentrations of 25-hydroxycholecalciferol (非公表)
15. Chromosome aberration test in human lymphocytes *in vitro* with calcifediol (非公表)
16. 25-hydroxycholecalciferol, Acute LD₅₀ studies in rat and mouse (非公表)
17. Calcifediol, Acute oral toxicity study in rats (非公表)
18. 25-hydroxycholecalciferol, Six months oral toxicity in rats (非公表)
19. 25-hydroxycholecalciferol, Reproduction studies (非公表)
20. Supplement on 25-hydroxycholecalciferol safety (非公表)
21. EFSA: Scientific opinion on the tolerable upper intake levels of vitamin D. EFSA panel on dietetic products, Nutrition and allergies(NDA). EFSA Journal 2012; 10(7):2813

22. EFSA: Scientific opinion on the safety and efficacy of vitamin D₃(cholecalciferol) as a feed additive for pigs, piglets, bovines, ovines, calves, equines chickens for fattening turkeys, other poultry, fish and other animal species or categories, based on a dossier submitted by Fermenta Biotech Ltd. EFSA panel on additives and products or substances used in animal feed(FEEDAP). EFSA Journal 2013; 11(7):3289
23. CRN : J.N.Hathcock,Ph D . Summary of vitamin D. Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, Council for Responsible Nutrition, 2004
24. K. Mortelmans, S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger: *Salmonella* Mutagenicity Tests: II. Results From the Testing of 270 Chemicals, Environmental Mutagenesis. 1986; Vol. 8, Supplement 7: 1-119