

25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年2月2日～令和4年3月3日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 8通
4. 意見・情報及び食品安全委員会の回答

	意見・情報*	食品安全委員会の回答
1	<p>25(OH)D<sub>3</sub> は、骨形成及び感染症リスク低減に寄与するビタミンD<sub>3</sub>の代謝物であり、ヒトの血液中を循環している。厚生労働省は内閣府食品安全委員会に対して本品の健康影響評価を諮問し、追加上限量の評価を依頼したにも関わらず、今回食安委では追加上限量が決定されず、このままでは食品添加物指定の評価ができない結果となった。在日オランダ商業会議所は、日本政府が自ら定めた栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価プロセスが適切に実施されているのか疑問を呈する。本品は、欧州では既に EFSA によって新規食品としてリスク評価が終了し、使用条件下で安全であると判断された。オランダに本社を置き、120 年余の歴史を有する Royal DSM は、世界の人々の健康に貢献すべく本品の安定的生産というイノベーションを成し遂げた。我々は、このオランダ発イノベーションが日本人の健康と福祉に貢献すると信じているが、日本政府の評価プロセスが適切に実行されずそれが叶わないことを残念に思う。至急適正なリスク評価を行い、リスク管理を可能とすることで日本でも本品が食品添加物として利用可能となることを希望する。</p>	<p>25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25(OH)D<sub>3</sub>）については、厚生労働省から、追加上限量の評価の依頼ではなく、いわゆるサプリメントのみならず、一般の食品の一部も含め添加物として使用可能とする使用基準案を踏まえた、食品健康影響評価を依頼されております*。また、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18日食品安全委員会決定）では、「食品健康影響評価は、ヒトにおける知見及び推定一日摂取量を踏まえて、総合的に評価することを基本とする。」としており、追加上限量の設定のみが目的ではなく、リスクアナリシスの考え方にに基づき、現時点で得られている科学的な知見を踏まえ適切に評価を行ったところです。25(OH)D<sub>3</sub> は、栄養強化剤を用途とするため、食品安全委員会において栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針に基づいて調査審議を行いました。その結果、栄養成分関連添加物として 25(OH)D<sub>3</sub> を使用基準案に基づいて使用することについては、現時点では懸念があると考えました。また、25(OH)D<sub>3</sub> 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おらず、乳児及び小児における 25(OH)D<sub>3</sub> 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ました。</p> <p>なお、政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則において、リスク評価は、ハザードの特定、ハザードの特性評価、ばく露評価及びリスクの判定の4つの段階を含むべきとされており、また、食品の摂取等の状況は国によって異なるため、自国の現状を考慮し、現実的なばく露状況に基づきリスク評価を</p>

		<p>行うこととされています。欧州と我が国においては想定されるリスク管理も異なることから、食品安全委員会においては、我が国において想定されるリスク管理等の状況に基づき、食品健康影響評価を行ったものです。</p> <p>※ 平成 31 年 1 月 15 日食品安全委員会の（資料 1－3）食品安全基本法に基づく「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品健康影響評価について（厚生労働省からの説明資料）<a href="https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20190115fsc&amp;fileId=130">https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20190115fsc&amp;fileId=130</a></p>
2	<p>本件は「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」に従った評価を行い、追加上限量を設定すべきである。食品健康評価指針に沿って、介入試験の結果から有害事象「高カルシウム血症」「高カルシウム尿症」が確認されなかった摂取量は最大 50μg と示されており、最大観察摂取量 50μg から追加上限量の設定が可能である。推計一日摂取量は 23.7μg とされ最大観察摂取量以下の値であるのに対し、使用基準案に懸念ありとする結論とは矛盾する。定性的にビタミンD中毒の懸念が示されているが使用基準案と引用資料で示されている摂取量および血清 25(OH)D 濃度との間に大きな乖離があり議論の整合性がない。実質的摂取量は正確に計算できず換算が不可能との結論だが、ビタミンDとの相対効力は3から5と評価されており、その値を使ってビタミンDを含む摂取量推計は可能である。サプリメント摂取量推計では過剰摂取のおそれから使用基準案の1.5倍摂取としたが、引用されている資料は過剰摂取の根拠として不適切である。全体としてリスク管理とリスク評価を混同した評価でありワーキンググループに差し戻して科学的に再評価されるべきである。</p>	<p>25(OH)D<sub>3</sub> については、厚生労働省から、追加上限量の評価の依頼ではなく、いわゆるサプリメントのみならず、一般の食品の一部も含め添加物として使用可能とする使用基準案を踏まえた、食品健康影響評価を依頼されております※。そして、食品安全委員会において栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針に基づいて調査審議を行いました。その結果、栄養成分関連添加物として 25(OH)D<sub>3</sub> を使用基準案に基づいて使用することについては、現時点では懸念があると考えました。また、25(OH)D<sub>3</sub> 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おらず、乳児及び小児における 25(OH)D<sub>3</sub> 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ました。現在提出されているデータ及び想定されるリスク管理措置に基づく食品健康影響評価の結果は以上のとおりです。</p> <p>25(OH)D<sub>3</sub> をヒトに摂取させた知見は、ビタミンDが充足していない者を対象としているものであること等から、単純にこれらの知見における摂取量から追加上限量等を求めることはできないと考えました。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D<sub>3</sub> 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなりますが、経口摂取した 25(OH)D<sub>3</sub> 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ます。さらに、ビタミンD<sub>3</sub> の経口投与量</p>

		<p>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ります。このように、摂取したビタミン D<sub>3</sub> が一定の変換効率で血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D<sub>3</sub> の摂取量を 25(OH)D<sub>3</sub> の摂取量に換算することはできないと考えました。</p> <p>使用基準案では「(前略) 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、(中略) でなければならない。(後略)」と食品 1 kg 当たりの 25(OH)D<sub>3</sub> の含有量が定められているのみであり、摂取量については定められておりません。</p> <p>※ 平成 31 年 1 月 15 日食品安全委員会の(資料 1-3) 食品安全基本法に基づく「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品健康影響評価について(厚生労働省からの説明資料) <a href="https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20190115fsc&amp;fileId=130">https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20190115fsc&amp;fileId=130</a></p>
3	<p>代謝の観点から 2 点述べさせていただく。(本メールは 1 点目)</p> <p>1. ビタミン D<sub>3</sub> と 25-ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (25D<sub>3</sub>) の比較</p> <p>ビタミン D<sub>3</sub> については</p> <p>(1) CYP11A1 の基質になり 20 位や 22 位水酸化体などが生じる</p> <p>(2) CYP2R1 および CYP27A1 の基質になり 25D<sub>3</sub> が生じる</p> <p>CYP11A1 によるビタミン D<sub>3</sub> 代謝物の生物活性については未確定である。ビタミン D<sub>3</sub> を過剰に摂取すると CYP11A1 のコレステロール切断活性を阻害する可能性がある。この反応は、種々のステロイドホルモン生合成の初発反応であるため生理学的に極めて重要である。CYP27A1 は胆汁酸の生合成およびコレステロールの水酸化という重要な役割を持っているため、ビタミン D<sub>3</sub> を過剰に摂取するとこれらの活性を阻害する可能性がある。</p> <p>ビタミン D<sub>3</sub> の主要な生理作用は 25D<sub>3</sub> さ</p>	<p>ご指摘の内容は、25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D<sub>3</sub> に比べてプレグネノロンへの変換に影響する可能性は低いというものと考えられますが、その内容は、25(OH)D<sub>3</sub> の食品健康影響評価を行う上で、本評価書への記載は不要であると考えます。</p> <p>25(OH)D<sub>3</sub> については、厚生労働省から、上限摂取量の評価の依頼ではなく、いわゆるサプリメントのみならず、一般の食品の一部も含め添加物として使用可能とする使用基準案を踏まえた、食品健康影響評価を依頼されております※。</p> <p>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 D<sub>3</sub> 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなりますが、経口摂取した 25(OH)D<sub>3</sub> 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ます。さらに、ビタミン D<sub>3</sub> 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ります。このように、摂取したビタミン D<sub>3</sub> が一</p>

<p>らには 1<math>\alpha</math>,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> (1,25D<sub>3</sub>) に変換することにより発揮されると考えられるため、上述の内容はビタミンD<sub>3</sub>の副作用につながる可能性がある。一方、25D<sub>3</sub>についてはビタミン D<sub>3</sub>において想定されるこれらの副作用を考える必要がない。</p> <p>本メールで 2 点目を述べさせていただく。</p> <p>2. 25D<sub>3</sub>の代謝物の安全性と上限摂取量について</p> <p>25D<sub>3</sub>は多段階で代謝を受けるため多くの代謝物が体内に生成する。主に CYP24A1 による代謝物であるが CYP3A4 も関与する。しかし、これら代謝物の中で 25D<sub>3</sub> よりも生物活性が高い代謝物は見当たらず、それらの血中濃度からも安全性に影響がある代謝物は存在しないと思われる。一方、25D<sub>3</sub>からつくられる代謝物の中で生物活性が高くなるのは CYP27B1 によりつくられる 1,25D<sub>3</sub>のみと考えられる。また、3 位異性化酵素によりつくられる 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。</p> <p>25D<sub>3</sub>の代謝物はすべてビタミン D<sub>3</sub>を摂取した時にも生成するものであり、25D<sub>3</sub>の摂取により初めて生成する代謝物は存在しないと考えられる。ビタミン D は上限摂取量が決まっており、それを基にして 25D<sub>3</sub>の上限摂取量を定めることは可能であると思われる。</p>	<p>定の変換効率で血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D<sub>3</sub>の摂取量を 25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量に換算することはできないと考えました。</p> <p>※ 平成 31 年 1 月 15 日食品安全委員会の(資料 1-3) 食品安全基本法に基づく「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品健康影響評価について(厚生労働省からの説明資料) <a href="https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20190115fsc&amp;fileId=130">https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20190115fsc&amp;fileId=130</a></p>
<p>4 食の機能を正しく訴求していくために必要なリスク評価の設定基準や根拠は適切に行われるべきである。評価書案では食品健康影響評価の指針に沿って、有害事象が正しく設定されている。有害事象が</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行っています。この食品健康影響評価は、食品安全基本法第 11 条第 3 項に基づき、その時</p>

<p>確認されなかった摂取量範囲も示されており、この範囲に基づいた追加上限量の設定が可能であると考えられる。一方サプリメント摂取に関して「より多量に、高頻度に摂取するおそれがある」と記述があるが、引用資料は消費者全体における過剰摂取の根拠として不適切である。「食品表示に関する消費者意向調査報告書」ではサプリメント等健康食品を摂取している割合は3割以下、摂取している者でも毎日摂取していない割合が8割と報告されており、過剰摂取のおそれがあるとする結論と反対のデータが示されている。審議結果で述べられている懸念は、添加する製品群を限定する、成人を対象とした製品に限定するなどのリスク管理を行うことにより解決できると考えられる。追加上限量を設定したうえで、特定集団や使用基準案に対する懸念に対して適切なリスク管理を行うよう附言をつけるべきと考える。ワーキンググループに差し戻して再評価されることを期待する。</p>	<p>点において到達されている水準の科学的知見に基づいて行うこととしております。</p> <p>25(OH)D<sub>3</sub>については、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針に基づいて調査審議を行いました。その結果、栄養成分関連添加物として25(OH)D<sub>3</sub>を使用基準案に基づいて使用することについては、現時点では懸念があると考えました。また、25(OH)D<sub>3</sub>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おらず、乳児及び小児における25(OH)D<sub>3</sub>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ました。現在提出されているデータ及び想定されるリスク管理措置に基づく食品健康影響評価の結果は以上のとおりです。なお、25(OH)D<sub>3</sub>をヒトに摂取させた知見では、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ませんでした。ビタミンDが充足していない者を対象としているものであることや安全性評価のためには被験者数が少ないこと等から、これらの試験から追加上限量等を求めることはできないと考えました。</p> <p>食品安全委員会としては、リスク管理機関において、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ておりますので、いただいたリスク管理に関するご意見については厚生労働省にお伝えいたします。</p>
<p>5 ヒトにおける知見において「25(OH)D<sub>3</sub>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。」と記載がありますが、日本人を対象としたコホート研究や観察研究の結果から、ビタミンDの栄養状態が不足・欠乏である集団が日本人の平均的な集団であると言えます。よって日本人の平均的な集団において25(OH)D<sub>3</sub>の実質的摂取量を求めることができると考えます。ヒトにおける影響の1～7の分類では、3以上(恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的</p>	<p>ご指摘の「実質的摂取量」の趣旨が明らかではありませんが、食品安全委員会は国民の健康の保護が最も重要であるという基本認識の下、食品健康影響評価を行っており、ビタミンDが充足していない者を対象としているデータの解釈には留意が必要と考えました。</p> <p>25(OH)D<sub>3</sub>については、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針に基づいて調査審議を行いました。その結果、栄養成分関連添加物として25(OH)D<sub>3</sub>を使用基準案に基づいて使用することについては、現時点では懸念があると考えました。また、25(OH)D<sub>3</sub>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おらず、乳児及び小児における25(OH)D<sub>3</sub>の健康に及ぼす影響を評価する</p>

	<p>な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化) はなしと評価されているため、本評価対象となった全試験から追加上限量の設定は可能と考えます。追加上限量を設定し、使用基準を一日摂取目安量の記載がある保健機能食品に限定することなど特定集団や使用基準案に対する懸念に対しては適切なリスク管理はできると考えます。ビタミンDの食品原料の選択肢を増やすためにもワーキンググループに差し戻して再評価されることを期待します。</p>	<p>ことはできないと判断しました。現在提出されているデータ及び想定されるリスク管理措置に基づく食品健康影響評価の結果は以上のとおりです。</p> <p>食品安全委員会としては、リスク管理機関において、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ておりますので、いただいたリスク管理に関するご意見については厚生労働省にお伝えいたします。</p>
6	<p>「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。</p>	<p>ご指摘の記載は、EFSA Journal (2012)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。</p>
7	<p>(別紙参照)</p>	<p>添加物評価書(案)に対する全体のコメントの1.(通しページ16)について 2の回答をご覧ください。</p> <p>添加物評価書(案)に対する全体のコメントの2.(通しページ16)について 食品安全委員会としては、上記1.についての回答のとおり判断しており、リスク管理機関において、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ております。</p> <p>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、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)20ng/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、20ng/mLを参照値とした。」とされています。</p> <p>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</p>

	<p>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。本委員会は、「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。</p> <p>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 D<sub>3</sub> 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなりますが、経口摂取した 25(OH)D<sub>3</sub> 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ます。さらに、ビタミン D<sub>3</sub> 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ります。このように、摂取したビタミン D<sub>3</sub> が一定の変換効率で血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D<sub>3</sub> の摂取量を 25(OH)D<sub>3</sub> の摂取量に換算することはできないと考えました。</p> <p>添加物評価書（案）に対する全体のコメントの 3.（通しページ 17）について</p> <p>指定等要請者は、概要書において、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・25(OH)D<sub>3</sub> が添加物として指定された後は当該ビタミン D の 25(OH)D<sub>3</sub> への代替が想定される。</li> </ul> <p>と説明しています。本委員会は、これらの説明を参考に、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定しました。また、リスク管理機関より示された使用基準（案）から、サプリメント中の 25(OH)D<sub>3</sub> を 1 kg につき 50 mg として摂取量の推計を行いました。</p> <p>摂取量の推計値は上記のとおり算出したものであり、指定等要請者の提案した摂取量を 1.5 倍にして計算したものではありません。</p> <p>添加物評価書（案）に対する全体のコメントの</p>
--	---

	<p>4. (通しページ 17) について</p> <p>本委員会では、2021 年に EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA パネル) が公表した novel food としての 25(OH)D<sub>3</sub>に係る科学的意見書において、10 µg/日までの使用量の下で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していること等を確認し、一方、使用基準案ではその対象者及び摂取量については制限されていないことも踏まえ、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)D<sub>3</sub>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ました。</p> <p>被験者に病児を含む Bianchi ら (2013) 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)) については、離乳以降の幼若動物を対象としたデータがないので、この試験の結果のみから小児 (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。</p>
	<p>添加物評価書 (案) に対する全体のコメントの 5. (通しページ 18) について</p> <p>添加物評価書 (案) に対する全体のコメントの 1. の回答をご覧ください。</p>
	<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号① (通しページ 20) について</p> <p>[評価書 6 ページ 1. 体内動態]</p> <p>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。</p>
	<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号② (通しページ 20) について</p> <p>[評価書 7 ページ 1. 体内動態]</p> <p>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。</p>



		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号③ (通しページ 20) について</p> <p>[評価書 7 ページ 2. ヒトにおける知見]</p> <p>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。本委員会は、「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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号④ (通しページ 21) について</p> <p>[評価書 7 ページ 2. ヒトにおける知見]</p> <p>ご指摘の記載のうち、「血清 25(OH)D<sub>3</sub> 又は 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の上昇が認められた。」を「血清 25(OH)D<sub>3</sub> の上昇が認められ、また、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> をヒトに摂取させた際に血清 25(OH)D<sub>3</sub> 又は 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑤ (通しページ 21) について</p> <p>[評価書 7 ページ 2. ヒトにおける知見等]</p> <p>添加物評価書 (案) に対する全体のコメントの 2. の回答をご覧ください。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑥ (通しページ 22) について</p> <p>[評価書 7 ページ 2. ヒトにおける知見等]</p> <p>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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑦ (通しページ 22) について</p> <p>[評価書 7 ページ 2. ヒトにおける知見]</p>

		<p>ご意見を踏まえ、「乳児、小児及び妊婦に25(OH)D<sub>3</sub>を摂取させた知見は提出されていない。」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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑧（通しページ23）について  [評価書8ページ4. 一日摂取量の推計等]  例えば、25(OH)D<sub>3</sub>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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑨（通しページ23）について  [評価書8ページ5. まとめ]  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。本委員会は、「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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑩（通しページ23）について  [評価書8ページ5. まとめ]  本委員会は、ご指摘のEFSAが公表したnovel foodとしての25(OH)D<sub>3</sub>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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑪（通しページ23）について  [評価書16ページ②ビタミンD]  ご指摘の記載は、本評価書案に記載しているとおり、日本人の食事摂取基準（2020年版）</p>

		<p>「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑫（通しページ 23）について          [評価書 17 ページ 表 2 ビタミン D の耐容上限量]          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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑬（通しページ 24）について          [評価書 21 ページ (3) 医薬品等の有効成分としての 25(OH)D<sub>3</sub> の評価]          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)D<sub>3</sub>」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は、25(OH)D<sub>3</sub> 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 <b>Complementary Medicine</b> として摂取させることは可能というものである、との説明をしている。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑭（通しページ 24）について          [評価書 21 ページ ⑤我が国における評価]          動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014）は、動物用医薬品・飼料添加物として使用された当該物質が家畜等に残留し、家畜等の摂取を通じて人が摂取した場合の食品健康影響評価を行ったものです。本委員会は、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)D<sub>3</sub> 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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑮（通</p>

		<p>しページ 24) について  [評価書 50 ページ ⑩代謝 (総説)]  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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑯ (通しページ 25) について  [評価書 56 ページ a. 毒性発現のメカニズム]  ご指摘の記載は、EFSA Journal (2012) 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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑰ (通しページ 25) について  [評価書 56 ページ a. 毒性発現のメカニズム]  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) からの引用そのものであり、修正を要しないと考えます。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑱ (通しページ 26) について  [評価書 57 ページ b. 毒性発現のメカニズム]  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) 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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑲ (通しページ 26) について  [評価書 61 ページ (7) ウ]  ご指摘の部分については、本委員会としては、ビタミン D<sub>3</sub> を摂取した場合と、25(OH)D<sub>3</sub> 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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑳ (通</p>

		<p>しページ 26) について</p> <p>[評価書 61 ページ (7) ウ]</p> <p>ご指摘の Kunz ら (2016) については、体内動態の「(1) 吸収」の項に記載されています。本委員会は、「(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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑩ (二つ目) (通しページ 27) について</p> <p>[評価書 75 ページ (2) a. 症例報告]</p> <p>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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑪ (通しページ 27) について</p> <p>[評価書 76 ページ (2) c. 症例報告]</p> <p>ご指摘の単位等については、Martínez ら (2015) 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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑫ (通しページ 28) について</p> <p>[評価書 96 ページ 2. 日光ばく露による体内での合成量]</p> <p>ご意見を踏まえ、ビタミン D の耐容上限量の設定に関する記載を追記することとしました。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑬ (通しページ 28) について</p> <p>[評価書 98 ページ (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]</p> <p>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。</p> <p>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</p>

		<p>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。</p> <p>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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号④（通しページ 29）について</p> <p>[評価書 99 ページ (3) ビタミン D<sub>3</sub>の摂取量の 25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量への換算]</p> <p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑤の回答をご覧ください。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑤（通しページ 30）について</p> <p>[評価書 102 ページ 5. まとめ]</p> <p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑤の回答をご覧ください。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑥（通しページ 30）について</p> <p>[評価書 98 ページ 脚注 50]</p> <p>オーストラリアの補完薬及び欧州の novel food としての 25(OH)D<sub>3</sub>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。</p>
		<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑦（通しページ 31）について</p> <p>[評価書 98 ページ 脚注 51]</p> <p>過剰摂取の根拠としては不相当とのこと意見をいただきました。本委員会は、別紙の表. コメント一覧のコメント番号③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。</p>

	<p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号⑳ (通しページ 31) について  [評価書 99 ページ (3) ビタミン D<sub>3</sub>の摂取量の 25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量への換算]</p> <p>25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D<sub>3</sub> の通常の代謝物です。そこで、ビタミン D<sub>3</sub>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 D<sub>3</sub>の摂取量の 25(OH)D<sub>3</sub>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。</p> <hr/> <p>別紙の表. コメント一覧のコメント番号㉑ (通しページ 32) について  [評価書 102 ページ 5. まとめ]</p> <p>ご指摘の箇所には、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、ご指摘の用量についてご指摘の箇所には記載しておりません。</p>
--	--

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。  
その他の意見が 1 件あった。

## 添加物評価書(案)に対する全体のコメント

添加物評価書(案)の各評価部分に関する弊社のコメントは、6ページ「表 コメント一覧」で後述するが、まず審議結果全体で特に問題と感ずる点について以下に述べる。

### 1. 摂取上限量の設定について

食品健康影響評価は「人の健康を損なうおそれがない場合を定めること」、すなわちリスク管理機関がリスク管理を可能とするために添加物の規格基準設定を可能とするリスク評価を行うことであり、評価結果は1日当たりの摂取上限量あるいは許容量として回答されるが、今回の25-ヒドロキシカルシフェロールの評価書案(案)では、追加上限量(ULadd)が設定されなかった。「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」(以下評価指針と称す)にも、食品健康影響評価としてULaddの設定が規定され、それを導く指針が示されているが、評価書(案)ではULaddは設定されず、設定の考察や議論も全く示されていない。評価書(案)を要約すると「使用基準案に懸念がある」となるが、懸念があると結論するためには、前提として量的な上限値であるULaddが存在する必要がある。25-ヒドロキシカルシフェロールはビタミンDとの比較研究も含めヒトでの研究結果が数多く公表されており、指定等要請者は概要書また追加資料請求に基づき多くの資料を提出した。なお、サプリメントとして既に安全性評価が終わった欧州や豪州の提出データも比較し示したが、日本で実施された介入試験結果も含め、日本はこの3地域・国の中で圧倒的に評価資料数が多く、科学的根拠が不足したために評価ができないとは考えられない。

有害影響の指標と判断された「高カルシウム血症」「高カルシウム尿症」は、25-ヒドロキシカルシフェロールを1日当たり $5\mu\text{g}$ から $50\mu\text{g}$ をヒトに摂取させた試験では認められなかったと記載されているのに、評価した介入試験から最大観察摂取量(HOI)が評価され決定されていない。評価書(案)にあるように $50\mu\text{g}$ をヒトでのHOIと決定し、評価指針に沿ったULaddを設定すべきである。

なお、欧州及び豪州の安全性評価ではサプリメント1日当たり $10\mu\text{g}$ の摂取は安全であると結論されたことは令和4年2月1日開催第846回の食品安全委員会で委員からも言及があり、海外の結果との比較を問われた際に海外はサプリメントだけの使用ということで1日当たり $10\mu\text{g}$ の摂取は安全という見解を示した。つまり、何らかの上限値は示すことができるのに設定されなかったのは問題である。

### 2. 使用基準案への懸念および一日摂取量推計について

リスク評価とリスク管理の役割は明確であり、食品健康影響評価はリスク管理機関がリスク評価に基づきリスクを管理できるような使用基準の設定を可能とする評価結果であるべきである。平成31年2月28日開催第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループの資料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「6. 食品健康影響評価」では、「特定の使用方法について(中略)使用基準案を含むリスク管理措置(案)に懸念がある場合は、評価結果に附言して答申することが考えられる」と記載があるが、評価書(案)ではリスク評価結果に基づく特定の使用方法・使用基準案に関する附言はなかった。上述したように、使用基準案をもとに推計された一日摂取量は $23.7\mu\text{g}$ と推計され、HOIである $50\mu\text{g}$ と比較しても十分低い値であるにもかかわらず、単に「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」と結論されたのは一貫性がなく矛盾した結論である。

評価書(案)には「ヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミンDが充足していないものを対象としている。(中略)ビタミンDの欠乏・不足の程度に応じて $25(\text{OH})\text{D}_3$ の摂取



量から当該欠乏・不足分の 25(OH)D<sub>3</sub> 相当量を差し引くことにより、25(OH)D<sub>3</sub> の実質的摂取量を求めることができる」とあるが、この評価方法は理解に難しい。「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、根拠に基づいた確かな予測、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そのデータから判断できると考える。

また、ビタミン D の摂取量についても考慮する必要があるとの考えからビタミン D との相対効力を指定等要請者にも複数回見解を求め、かなり時間をかけて評価した結果、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)。この相対効力を用いれば、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られる。弊社の見解は摂取量の推計に用いる相対効力は比較試験データが示すように 3 で問題ないと考えるが、より厳しく考えて 5 であると判断して推計に使用されたのであれば、それは科学的根拠に基づく判断であれば受け入れる。いずれにしても、これらの判断すらなされなかったことが評価として問題であると考えられる。

### 3. サプリメントの過剰摂取のおそれについて

評価書(案)ではサプリメントは過剰摂取するおそれがあると繰り返し記載された。また、サプリメントからの摂取量を指定等要請者の提案した摂取量の 1.5 倍にして計算されたが、食品健康影響評価の摂取量計算としては、評価指針にも規定がない科学的ではない評価方法である。リスク管理とリスク評価が混同されており、「過剰摂取するおそれがある」場合は、リスクとして管理されるべきで、科学的根拠もなくリスク評価に適用すべきではない。他の専門調査会でも摂取量計算は適用する全ての食品を摂取することを前提に食品ごとの平均摂取量に基づき設定されているが、毎日これらの全ての食品を摂取することは現実には考えられないため、理論上考えられる最大摂取量であり、過小評価ではない。「1.5 倍」についても、引用されている資料に具体的な根拠が示されていない。サプリメントの過剰摂取の「おそれ」から 1.5 倍摂取すると評価した摂取量は、撤回すべきである。

### 4. 特定集団妊婦及び乳幼児への懸念

妊婦については、欧州及び豪州では、1 日当たり 10  $\mu$ g の摂取については特に問題ないと結論された。欧州及び豪州でも 25-ヒドロキシカルシフェロールを妊婦に摂取させた試験を評価した結果ではなく、ビタミン D を摂取したデータを評価し、25-ヒドロキシカルシフェロール摂取に対し危険性が高い集団とはみなされなかった。また、「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」でも、妊婦・授乳婦(耐容上限量)に関して「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、成人(妊婦・授乳婦除く)と同じ 100  $\mu$ g/日を耐容上限量とした。」と評価されており、妊婦・授乳婦はビタミン D 摂取に対し危険性が高い集団とは考えられていない。指定等要請者は欧州及び豪州で評価された妊

婦に関するデータも提出したが、評価書(案)では特にリスク管理措置を検討する必要があるという結論であり、摂取を制限すべきなのか、量的な懸念なのか明確ではない。

評価書(案)では医薬品であるカルシフェジオール製剤の注意文「有益性が危険性を上回る場合にのみ、妊娠中に使用されるべき」のみを引用したが、医薬品であるカルシフェジオール製剤は、慢性腎不全や副甲状腺機能亢進症の疾患があり二次的に骨形成不全が認められる患者に処方される。従って、条件(すでに健康に重篤な問題がある妊婦)が全く異なる妊婦に対する対応であることから、この注意文を引用するのは評価を混乱させる可能性があり、引用する際は極めて注意が必要と考える。また、提出した Rayaldee の米国食品医薬品局医薬品評価センターの評価文書には、「however, in the rabbit study, calcifediol was teratogenic at  $\geq 25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  through significant increase in skeletal abnormalities (6 to 12 times the dose recommended for human use by different groups such as USDA).」とある。2種の動物のうちウサギにのみ催奇形性が認められ、その量は「人への推奨量の6~12倍」であると評価されており、単にウサギの催奇形性が確認されたことから妊婦の摂取を禁止しているわけではなく、この評価書案の記載「有益性が危険性を上回る場合にのみ、妊娠中に使用されるべき」は、ミスリードであると考え。なお Rayaldee は1日当たり  $60 \mu\text{g}$  の摂取が承認されており、その6倍だと1日当たり  $360 \mu\text{g}$  の摂取量に相当する。従って、妊婦の評価結果である「リスク管理機関において、妊婦が栄養強化剤として  $25(\text{OH})\text{D}_3$  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」は、提出した情報を再度確認し撤回されるべきと考える。なお Rayaldee で評価されたウサギ発生毒性試験は、指定等要請者が提出した試験と同じ試験である。

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。

## 5. 最後に

最後に、25-ヒドロキシカルシフェロールの評価に関する弊社の意見を述べる。今回の評価結果は代謝型ビタミンDとして国民の選択肢を広げることができる25-ヒドロキシカルシフェロールの活用を消極的評価姿勢から保留とするものであり、ただただ遺憾である。

ビタミン類は栄養成分でありながら日本では食品として利用する際は食品添加物として指定が必要である。食品添加物は着色料などの食品添加物の添加量は食品の着色を発揮するための必要最低限の添加量が推奨されているが、ビタミンは逆に健康のため一定量を摂取することを目的として添加される。従って、栄養成分関連添加物ワーキンググループを組織し別途評価指針が設定され、ADIではなく、ULaddの設定を目的としたことは歓迎するが、25-ヒドロキシカルシフェロールの審議についてはこの指針に沿ったULaddの設定に関してほとんど議論はなかった。また、技術的に正確な摂取量が評価できないとの結論だが、その摂取量算出のために必須である具体的データが不足しているためという指摘もなかった。一方、25-ヒドロキシカルシフェロール自体のハザード評価からは安全性に問題がないという結論であるため、これらの相反する結論から申請者としてはどのように対応すべきか理解できず、この保守的かつ消極的な評価結果は単に食品健康影響評価の放棄と感じ困惑する。

食品安全委員会の食品健康影響評価は「その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正に行われなければならない」とあるが、25-ヒドロキシカルシフェロール及びビタミンDに関しては豊富にデータが存在しそれを評価してもなお「その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて」今回のように評価できないのであれば、今後このような新規ビタミン類やより画期的な栄養成分などは日本では全く食品としては使うことができないのではないかと懸念する。

さらに「客観的かつ中立公正に行われなければならない」とあるが、上述したように有害影響の指標を適切に評価しなかったこと、初回(平成31年2月28日開催第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループ)の審議で「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)」を示しているが、「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。

論点(案)とともに評価書(案)も初回から提議されるべきであるとする。評価書案自体は5回目の審議である令和3年4月26日開催第14回栄養成分関連添加物ワーキンググループで初めて公開されたが1日摂取量や健康影響評価などの評価案は示されず、最終的に令和3年12月6日開催第18回の最終会議で全体が公開された。申請者による資料は事前に事務局の入念な確認を受け全てを提出しているにもかかわらず評価書(案)を示さないまま審議を始め、最終的に3年9回もかかった非効率的な審議の進め方であるとする。論点案ではなく評価書(案)を作成し委員が評価結果も含め全体を確認した上で評価に必要な補足資料の要求を行い、審議・評価を実施すればこのような3年9回の審議ではなく、より効率的な審議になったのではないかと考える。25-ヒドロキシカルシフェロールは高齢化社会に直面する日本で世界に先駆けて申請された。遅れて申請した豪州では2021年にサプリメントとして使用が開始し、同様に欧州でも安全性評価が終了した。日本におけるこのような評価姿勢により、日本の国際競争力や国際的価値の低下につながり、国民は新しい革新的技術の恩恵を得る機会が減ると懸念する。

25-ヒドロキシカルシフェロールはより効率的にビタミンD栄養状態を高めることにより骨代謝と免疫能向上が期待される。食品安全委員会は安全性評価を行う機関であるため食品添加物指定のベネフィットについては考慮しなくていいと理解しているが、日本政府として国民の健康を考える上でベネフィットについても正確に理解すべきと考える。国際栄養食品協会(IADSA)のビタミンDに関するステートメントを同協会から直接許可を得た上で添付するので(参照資料1)、ご参考にされたい。

表. コメント一覧

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
①	P6、要約、1. 体内動態、下から3行目	<p>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)<sub>2</sub>D)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)<sub>2</sub>D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。</p>	<p>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)<sub>2</sub>D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。</p> <p>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。</p> <p>この記述はP77 (3)25(OH)D<sub>3</sub>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P29 ⑦ 吸収・代謝(ヒト)中 Barger-Luxらによる報告のうちビタミンD<sub>3</sub>を1,250 μg/日摂取した場合のデータである。またP56、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1607 nmol/L (644 ng/mL)に達し1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が低下したとまとめられている。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。</p>
②	P7、1.行目	<p>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。</p>	<p>P63～75に記述されている25(OH)D<sub>3</sub>に係る介入試験の評価と矛盾。評価対象となつ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。</p>
③	P7、2.ヒトにおける知見	<p>25(OH)D<sub>3</sub>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。</p>	<p>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まとめ(p8-9)に含まれていないのは不適切である。</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
④	P7、同上	<p>25(OH)D<sub>3</sub>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</p> <p>25(OH)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>又は 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度の上昇が認められた。</p>	<p>誤解を招く記述である。「25(OH)D<sub>3</sub>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」で文章を区切り「血清 25(OH)D<sub>3</sub>又は 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度の上昇が認められた」とすべきである。また、「血清 25(OH)D<sub>3</sub>又は 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>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。</p>
⑤	P7、2. ヒトにおける知見 P8、5. まとめ 他	<p>「25(OH)D<sub>3</sub>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、」  「25(OH)D<sub>3</sub>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。」</p>	<p>「25(OH)D<sub>3</sub>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。」としているが、本評価書(案)でも「日本人の食事摂取基準(2020年版)」(参照33)でのビタミンDの耐容上限量や目安量を参照している。この策定基準では「2. 指標設定の基本的考え方」の中で、「(抜粋)血清 25-ヒドロキシビタミンD濃度の参照値に関して、食事摂取基準においては、20 ng/mLを用いた。しかし最近、日本内分泌学会・日本骨代謝学会により発表された「ビタミンD不足・欠乏の判断指針」では、30 ng/mL以上をビタミンD充足、20 ng/mL以上30 ng/mL未満をビタミンD不足、20 mg/mL未満をビタミンD欠乏とした<sup>49)</sup>。しかしこの参照値を採用した場合、最近の疫学調査結果によると、欠乏/不足者の割合は、男性:72.5%、女性:88.0%にも達することから<sup>49)</sup>、食事摂取基準の参照値として30 ng/mLを採用するのには、慎重になるべきであり、上に述べた最近の疫学データからも考えて、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。」とされている。</p> <p>即ち現時点での日本人のビタミンDの充足値の目安は国内外の研究機関より提唱されている30 ng/mLではなく20 ng/mLであることから、国内での導入を諮問している中で本評価のみ充足値を30 ng/mLとして扱うことは合理性に欠く。もし、日本人の食事摂取基準(2020年版)の参照値が30 ng/mLであれば、当然ビタミンDの</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
			<p>目安量が異なっていたはずである。従って本評価書(案)でも現状国内のビタミンDの充足値の目安である20 ng/mLを基準とすべきであり、それに伴いP104表51 25(OH)D<sub>3</sub>投与のエビデンステーブル」中にある伊藤(2016)、清水及び伊藤(2017)、Barger-Luxら(1998)、Peacockら(2000)の介入試験では、ビタミンDのベータライン値が充足またはほぼ充足している被験者で行ったものであり、またKunzら(2016)でも被験者個々のベータライン値を確認すると半数以上が20 ng/mLであることから、「25(OH)D<sub>3</sub>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。」ことにはならず、ビタミンD<sub>3</sub>摂取量を25(OH)D<sub>3</sub>摂取量に換算することができないとすの見解に矛盾し、再評価が必要である考える。</p> <p>補足として、充足値が30 ng/mLであるとは令和3年5月17日付け食品安全委員会からの府食第302号「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼 依頼について」において、「2. これまでに提出されたヒト知見は、ビタミンDが充足していない(血清25(OH)D濃度が30 ng/mL未満)被験者のものであるが、」と委員より判断がなされたことを追記する。</p>
⑥	同上	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。	<p>「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D<sub>3</sub>と25-ヒドロキシコレカルシフェロールの血清25(OH)D濃度に関す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D<sub>3</sub>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試験に対してビタミンD<sub>3</sub>を対照群とした比較を行うことであり、新規定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。</p>
⑦	P7、2.ヒトにおける知見	乳児、小児及び妊婦に25(OH)D <sub>3</sub> を摂取させた知見は提出されていない。	<p>指定等要請者は、令和3(2021)年4月1日接受の2020年9月2日依頼分の回答書(指定等要請者令和3年3月24日作成)中4ページ、下から5行目および最終行に示しているように、平均9才の子供を対象した投与試験(Docioら(1998))及び小児を含む平均13.8才(5~30才)の嚔胞性線維症の患者を対象とした資料(Bianchiら(2013))を提出しており、事実と反する記載である。特にBianchiらの試</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
⑧	P7、4. 一日摂取量の推計等		<p>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)D<sub>3</sub>の投与を行っている。</p> <p>誤解を避けるため「一日最大摂取量の推計等」とすべきである。</p>
⑨	P8、5. まとめ		<p>項目の冒頭にエンドポイントに関する記述、「25(OH)D<sub>3</sub>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。</p>
⑩	P9、5. まとめ	<p>また、25(OH)D<sub>3</sub>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等とされており、妊婦が栄養強化剤として25(OH)D<sub>3</sub>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。</p>	<p>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(P13、(3)医薬品等の有効成分としての25(OH)D<sub>3</sub>の使用状況、表1:医薬品概要)。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「栄養目的で食品サブプライ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(P18、③欧州における評価)。</p> <p>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。</p>
⑪	P15、② ビタミンD	<p>「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」</p> <p>「1,250 μg/日の摂取で高カルシウム血症を来した症例報告」</p> <p>「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」</p>	<p>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。</p>
⑫	P17、表2 「ビタミン	<p>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</p>	<p>この注は、「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</p>



コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
	Dの耐容上限量」(注)	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。	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。削除するべきである。
⑬	P21、(3)医薬品等の有効成分としての25(OH)D <sub>3</sub> の評価	「オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局は、補充薬用新規成分として」から「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)。」までの箇所	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。
⑭	P21、(4)飼料添加物として25(OH)D <sub>3</sub> の評価 ① 我が国における評価		当該箇所では参照評価書、要約中の「25-ヒドロキシコ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コ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。
⑮	P51-52、⑩代謝(総説)(EFSA NDA パネル(2016))	1,25(OH) <sub>2</sub> D は、A 環の C-3 にあるヒドロキシ基の配置が変換されることで、3-epi-1 α, 25(OH) <sub>2</sub> D にエピマー化される。他のビタミン D 代謝物も同様にエピ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) <sub>2</sub> D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増	引用された3文のうち最初の2文と「3-epi-1 α, 25(OH) <sub>2</sub> D は、」で始まる最後の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) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> に比べて 23-45 倍小さく、また 24, 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , 3-epi-24, 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> の活性は 1, 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> , 3-epi-1, 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 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



コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
		殖/分化誘導活性を示した(Kamaoら(2004))。	示した解釈される文とは矛盾する。3文目は「3-epi-1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ Dは、ヒト白血球細胞において、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) $_2$ Dよりも有意に低いことが報告されている」とすべきである。
⑩	P56、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(OH)Dの濃度が上昇するが、活性代謝物である1,25(OH) $_2$ Dの濃度は変化しない(Jones(2008))又は低下する(IOM(2010))という報告がある	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 $\mu$ g)/kg 体重の投与で血中 25(OH)D 濃度が 1607 nmol/L (644 ng/mL)に達し、1,25(OH) $_2$ D 濃度が低下したとまとめている。1250 $\mu$ g/kg 体重は体重 60 kg で換算すると 75000 $\mu$ g (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 $_3$ から活性型である 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 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)D $_3$ 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) $_2$ D 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。
⑪	P56、同上	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(OH) $_2$ Dを合成できないうマウスモデルでも観察されており、1,25(OH) $_2$ Dではなく25(OH)Dが毒性を媒介することが示唆される	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 $\mu$ g/day/kg の場合に報告されている。(Yasuda 2021) これは、50 kg 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 $\mu$ g/人/日と比べると 230 倍近い高い値になる。CYP24A1 が正常に機能している健康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

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
⑱	P57、b. 毒性発現のメカニズム(IOM(2011))	「段階的な用量のビタミンD <sub>3</sub> 又は1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 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D <sub>3</sub> 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) <sub>2</sub> D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) <sub>2</sub> Dでなく25(OH)Dによる毒性発現を示している。」および「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。」	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るべきである。 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ことは「25(OH)D <sub>3</sub> 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) <sub>2</sub> D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。
⑲	P61、1行目	さらに、ビタミンD <sub>3</sub> 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。	この文は「また、ベラスライン血清25(OH)D濃度が高い場合、経口ビタミンD <sub>3</sub> 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)D <sub>3</sub> は、ベラスライン血清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)D <sub>3</sub> の経口摂取による血清25(OH)D濃度の変化がベラスラインに影響されないことと、ビタミンD <sub>3</sub> の摂取量が血清25(OH)D濃度の変化に影響を及ぼすこ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。
⑳	P61、4行目	ビタミンD <sub>3</sub> と25(OH)D <sub>3</sub> の投与後の循環血中25(OH)D濃度変化の相違は投与されたビタミンD <sub>3</sub> と25(OH)D <sub>3</sub> の相対活性を反映している。循環血中における25(OH)D <sub>3</sub> の半減期は15日とされており、1α,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> の半減期は10～20時間であるが、血漿中のビタミンDの半	「経口摂取した25(OH)D <sub>3</sub> は、ベラスライン血清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)では半減期と定常状態に関する実験が中心であり、25(OH)D <sub>3</sub> 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

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
		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。	で70-87日となる。令和3年7月28日開催の第16回栄養成分関連追加物ワー キンググループにおける評価書(案)でも「血中25(OH)D <sub>3</sub> 濃度は、およそ100日以 降では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)D <sub>3</sub> の用 量依存的に定常状態の血中25(OH)D <sub>3</sub> 濃度が増加している、つまり飽和していな いことだと思います」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。
⑳	P75、(2) 25(OH)D <sub>3</sub> 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)D <sub>3</sub> 製剤)使用後の有 害事象として27報、計159件の有害事 象の報告を受けた。	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 Hidroferol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、“Hidroferolが疑われる 薬剤とする”と“Hidroferol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、Hidroferol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Hidroferol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)において、Doladeら により改めて検証が行われている。 一方でHidroferolは、カプセルでは266μg、液剤では100μg/mLと指定等要請 者が提案しているサプリメント由来の10μgに比べ用量が大変高い医薬品である。 過剰症を発症する25OHD <sub>3</sub> 量が明確に記されておらず、Hidroferol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。
㉑	P76、c. 症例報告 (医薬品 の副作用 報告) (Martinez ら (2015))	骨粗鬆症性脊椎骨折の後に1,000mg/ 日のカルシウム及び0.266mg/日の 25(OH)D <sub>3</sub> 相当のカルシウム補給剤を5 か月間摂取	評価書(案)の他の箇所と25(OH)D <sub>3</sub> 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。266μgと表記を変更するべき。 なお本症例報告は、評価書(案)に示された25(OH)D <sub>3</sub> 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1g/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。

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
⑳	P96、2. 日光ばく露による体内での合成量	日光ばく露による体内での合成量	<p>日本人の食事摂取基準(2020年版)(参照33)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<sup>46)</sup>。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<sup>78, 79)</sup>、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。</p> <p>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。</p>
㉑	P98、(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	<p>本ワーキンググループとしては、現在、ビタミンDのサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300 mgの重量のサプリメントを摂取すると想定し<sup>45, 46)</sup>、一日摂取量は15 μg/人/日と推計した。</p>	<p>平成31年2月28日開催第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループ、「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。</p> <p>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(㉕、㉖)を参照。</p> <p>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いない。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、300 mg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159 mgと245 mgとされており、300 mg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、300 mg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。</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
②④	P99、(3) ビタミンD <sub>3</sub> の摂取量の25(OH)D <sub>3</sub> の摂取量への換算および注釈	<p>ベースライン血清25(OH)D濃度が高い場合、経口ビタミンD<sub>3</sub>摂取後の血清25(OH)D<sub>3</sub>の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した25(OH)D<sub>3</sub>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)<sup>47</sup></p> <p><sup>47</sup> 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)D<sub>3</sub> 20 μg/日摂取群の全摂取者の血中ベースライン25(OH)D<sub>3</sub>濃</p>	<p>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。</p> <p>「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%。</p> <p>「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%。</p> <p>「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%。</p> <p>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。</p> <p>充足、不足のラインを日本人の食事摂取基準(2020年版)(参照33)の参照値に合わせると、相対効力は3～5に留まる。</p> <p>コメント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。「日本人の食事摂取基準(2020年版)」に基づき20 ng/mLを充足しているトとして、25(OH)D<sub>3</sub>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)の個人データの参照し、20 ng/mLの被験者で比較すると、3.62倍となる。</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
		<p>度と25(OH)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>濃度が充足している1例ずつのみの25(OH)D<sub>3</sub>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)</p>	
⑳	P102、5.まとめ	<p>25(OH)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>摂取量に換算することができれば、ビタミンDの欠乏・不足の程度に於いて25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量から当該欠乏・不足分の25(OH)D<sub>3</sub>相当量を差し引くことにより、25(OH)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。</p>	同上。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。
㉑	P98 脚注45	<p>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</p>	<p>評価書(案)でも記述の通り、本品はオーストラリアでは補充薬、欧州では novel foodとして共にサプリメントの形態で10μg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10μgを今回の評価書(案)のようにサプリメントだからとして15μg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</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
⑳	P98 脚注46	<p>に摂取するおそれがあると考えられる。(参照 114)</p> <p>なお、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%)であった(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」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。</p>	<p>ない意見である。サプリメントに摂取量が著り増しされるべきとすると根拠として不適当であり削除するべきである。</p> <p>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当である。削除するべきである。</p>
㉑	P99、(3)ビタミンD3の摂取量の25(OH)D3	<p>Δ25(OH)D<sub>3</sub>が同じになることを指標としてビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>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</p>	<p>この記述は論理的でない。</p> <p>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る。</p>

コメント番号	該当箇所	評価書(案)の記述	評価書(案)記述に対するコメント
	<p>該当箇所への換算</p>	<p>ビタミンD<sub>3</sub>の摂取量を25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量に換算することはできないと考える。</p>	<p>第二に換算値を定める目的は25(OH)D<sub>3</sub>のUL<sub>add</sub>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)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>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)になっている。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D<sub>3</sub>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D<sub>3</sub>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。</p> <p>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)D<sub>3</sub>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。</p>
⑳	P102、5. まとめ	なお、25(OH)D <sub>3</sub> が海外でビタミン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4~12 μg/人/日程度である。	最も近年承認されたRayeldeeは1日あたり30 μg/人/日であり、ミズリードである。60 μg/人/日も承認されている。

以上



## **Vitamin D deficiency is a major public health problem worldwide in all age groups**

### **Public health recommendations including vitamin D supplementation should be addressed**

#### **Vitamin D**

Vitamin D is a fat-soluble vitamin used by the body for normal bone development and maintenance by increasing the absorption of calcium and maintaining calcium homeostasis. Vitamin D deficiency can lead to a number of health problems, including rickets in children and osteoporosis in adults.

Around the world, one in three women and one in five men will suffer from osteoporotic fractures. Across the European Union, an estimated €26.4 billion is spent every year treating osteoporosis-attributed bone fractures<sup>1</sup>. In the USA, the annual cost of treating fractures related to osteoporosis is \$17 billion<sup>2</sup>.

#### **A global public health problem**

A review of 25(OH)D status in populations worldwide found that 6.7% of people have a vitamin D status that is deficient, while 37.3% have a status that is insufficient. Only 56% of people worldwide have a vitamin D status that is adequate<sup>3</sup>.

In a recent scientific opinion of the European Food Safety Authority<sup>4</sup>, it was noted that studies from Austria, France, Germany, the Netherlands, Spain and other countries of Northern Europe showed that the prevalence of inadequate intake (i.e. serum 25(OH)D concentrations of <45 or 50 nmol/L) ranged from about 28 to 67% in adults.

Prevalence rates of vitamin D deficiency, as 25(OH)D <30 nmol/L (or 12 ng/ml), of 5.9% for the USA<sup>5</sup> and 7.4%<sup>6</sup> for Canada have been reported.

### Proposed policy requirements

- National policy on vitamin D supplementation should be developed and implemented while continuing promoting a healthy and balanced diet.
- Health education activities should be carried out to raise the awareness of the population with a focus on vulnerable groups at greatest risk of deficiency and inadequate vitamin D intake.
- Screening of vulnerable groups at risk of deficiency should be considered.

### Successful nutrition policy action: The example of Finland <sup>7,8</sup>

In order to address insufficient vitamin D intake and status in the Finnish population, the National Nutrition Council proposed the fortification of a range of foods as part of its nutrition policy programme that was launched in 2002. All liquid dairy products were recommended to be fortified with 0.5 µg vitamin D3/100 ml and all fat spreads with 10 µg/100 g, except butter. The results of this programme were that, in 2004, vitamin D status improved in all age groups.

However, the National FINDIET 2007 Survey revealed that the average dietary intake of vitamin D was below the recommendation both for women and men. To address this, in 2010 the National Nutrition Council doubled the recommendation of vitamin D amount to be added to liquid dairy products (1 µg vitamin D3/100 ml) and fat spreads (20 µg vitamin D3/100 g). In addition, vitamin D supplementation was also used as a way to improve the 25(OH)D status in the population.

The results of this new programme showed that (The National Findiet 2012 Survey):

- The mean daily vitamin D intake for men who did not use supplements was 11.2 (7.5) µg compared with that of 29.5 (23.1) µg among supplement users.
- For women who did not use supplements, the average daily intake from food was 8.6 (6.2) µg. Among supplement users, the daily intake was on an average three times higher [24.7 (16.8) µg] compared with non-supplement users.

New Finnish Nutrition Recommendations were developed and instructions for vitamin D supplement use were updated. The vitamin D recommendation was in 2012 increased from 7.5 µg to 10 µg (6 months–74 years), and for 75-y and older up to 20 µg/d. These recommendations are still valid today.

Thanks to this nutrition policy initiative, a significant proportion of the Finnish population is now in a position to benefit from optimal vitamin D status.

Importantly, it has been shown that the Finnish programme of both supplementation and fortification can operate effectively without giving rise to challenges of overexposure to vitamin D.

## References

- <sup>1</sup> Frost & Sullivan analysis: The Economic Benefits of Using Calcium and Vitamin D Food Supplements in the European Union, 2017
- <sup>2</sup> Christopher J. Shanahan, MS & Robert de Lorimier, PhD, Frost & Sullivan, Smart Prevention—Health Care Cost Savings Resulting from the Targeted Use of Dietary Supplements An Economic Case for Promoting Increased Intake of Key Dietary Supplements as a Means to Combat Unsustainable Health Care Cost Growth in the United States, 2013
- <sup>3</sup> Jennifer Hilger, Angelika Friedel, Raphael Herr, Tamara Rausch, Franz Roos, Denys A. Wahl, Dominique D. Pierroz, Peter Weber, Kristina Hoffmann. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*, 2013; 1: DOI: 10.1017/s0007114513001840
- <sup>4</sup> Draft Scientific Opinion advising on the development of harmonised mandatory front-of-pack nutrition labelling and the setting of nutrient profiles for restricting nutrition and health claims on foods - endorsed: 28 October 2021, Public Consultation Number PC-0108
- <sup>5</sup> Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, et al. National estimates of serum total 25-Hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography–Tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr*. 2016;146:1051–61. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227728>
- <sup>6</sup> Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, Phinney KW, Tai S, Camara JE, et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:1044–50. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103689>
- <sup>7</sup> Susanna Raulio et al. Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade, *Eur J Public Health* 2017 Apr 1;27(2):268-273. doi: 10.1093/eurpub/ckw154. Source <https://www.ruokavirasto.fi/en/themes/healthy-diet/nutrition-and-food-recommendations/special-instructions-and-restrictions/>
- <sup>8</sup> Finnish Food Authorities Ruokavirasto, Special instructions and restrictions Vitamin D supplementation ([www.ruokavirasto.fi/en/themes/healthy-diet/nutrition-and-food-recommendations/special-instructions-and-restrictions/](https://www.ruokavirasto.fi/en/themes/healthy-diet/nutrition-and-food-recommendations/special-instructions-and-restrictions/))

5. 添加物評価書「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の変更点

※修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公開資料におけるページ数等（下線部修正）

No.	修正箇所	第 858 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
1	7 ページ 9 行目	25(OH)D <sub>3</sub> 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)D <sub>3</sub> の上昇が認められ、また、1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度の上昇が認められる場合もあった。	25(OH)D <sub>3</sub> 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)D <sub>3</sub> <u>又は</u> 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度の上昇が認められた。
2	7 ページ 17 行目	乳児、小児及び妊婦については、 <u>評価に用いることができる知見は提出されていない。</u>	乳児、小児及び妊婦に <u>25(OH)D<sub>3</sub> を</u> 摂取させた知見は提出されていない。
3	9 ページ 下から 8 行 目	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 D <sub>3</sub> から体内で生成される 25(OH)D <sub>3</sub> 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)D <sub>3</sub> を乳児及び小児が摂取した場合の <u>評価に用いることができる知見は提出されていない。</u>	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 D <sub>3</sub> から体内で生成される 25(OH)D <sub>3</sub> 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)D <sub>3</sub> 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。
4	15 ページ表 1、2 行目 3 列目	(前略) ・ビタミン <u>抵抗性</u> くる病 (後略)	(前略) ・ビタミン <u>耐性</u> くる病 (後略)
5	17 ページ表 2 の注)	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 <u>されている。</u>	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。
6	18 ページ 7 行目	(前略) 慢性疾患のリスク及び転倒との <u>関連性を検討する報告を考慮</u>	(前略) 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、

		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。	約 125～150 nmol/L (50～60 ng/mL) を超えるべきではないとしている。
7	21 ページ 11 行目	<p>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記載された 25(OH)D<sub>3</sub><sup>8</sup>の成分概要において、以下のとおり制限を設けている。(参照 27、44)</p> <p><u>脚注 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は、25(OH)D<sub>3</sub>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いうものである、との説明をしている。(参照 28)</u></p> <p>&lt;参照&gt; <sup>44</sup> <u>Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration: Ingredient Summary, Calcifediol monohydrate, 2019</u></p>	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記載された 25(OH)D <sub>3</sub> の成分概要において、以下のとおり制限を設けている。(参照 27)
8	21 ページ 21 行目	他の薬と併用する前に医療専門職に相談してください	他の薬と併用する前に医療専門家に相談してください
9	52 ページ 1 行目	<p>(前略) 3-epi-1α,25(OH)<sub>2</sub>D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖/分化誘導活性を示した<sup>31</sup> (Kamao ら (2004))。</p> <p><u>脚注 31 Kamao ら (2004) には、活性をある程度 (to some extent) 示していることが確認された、と記載されている。(参照 80)</u></p> <p>&lt;参照&gt; <sup>80</sup> <u>Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, Sakaki T, Sawada N, Inouye K et al.: C-3 epimerization of vitamin D<sub>3</sub></u></p>	(前略) 3-epi-1α,25(OH) <sub>2</sub> D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖/分化誘導活性を示した (Kamao ら (2004))。

		<u>metabolites and further metabolism of C-3 epimers: 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> is metabolized to 3-epi-25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and subsequently metabolized through C-1α or C-24 hydroxylation. J Biol Chem, 2004; 279(16): 15897-907</u>	
10	56 ページ 下から 6 行 目	(前略) 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ではなく 25(OH)D <sub>3</sub> が毒性を媒介する可能性が示唆される (DeLuca ら (2011))。	(前略) 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ではなく 25(OH)D <sub>3</sub> が毒性を媒介することが示唆される (DeLuca ら (2011))。
11	61 ページ 4 行目	ビタミン D <sub>3</sub> と 25(OH)D <sub>3</sub> の投与後の循環血中 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度変化の相違は投与されたビタミン D <sub>3</sub> と 25(OH)D <sub>3</sub> の相対活性を反映している。 循環血中における 25(OH)D <sub>3</sub> の半減期は 15 日とされており、1α,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> の半減期は 10~20 時間であるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4~6 時間と短い。一方、ビタミン D は脂肪組織などに蓄積するため全身での代謝は遅く、全身における半減期は約 2 か月と長い。	ビタミン D <sub>3</sub> と 25(OH)D <sub>3</sub> の投与後の循環血中 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度変化の相違は投与されたビタミン D <sub>3</sub> と 25(OH)D <sub>3</sub> の相対活性を反映している。循環血中における 25(OH)D <sub>3</sub> の半減期は 15 日とされており、1α,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> の半減期は 10~20 時間であるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4~6 時間と短い。一方、ビタミン D は脂肪組織などに蓄積するため全身での代謝は遅く、全身における半減期は約 2 か月と長い。
12	62 ページ 下から 4 行 目	(前略) 全体としては 25(OH)D <sub>3</sub> 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。(IOM (2011))	(前略) 全体としては 25(OH)D <sub>3</sub> 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。
13	63 ページ 13 行目	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知見は提出されていない <sup>33</sup> 。  脚注 33 指定等要請者が小児に <u>25(OH)D<sub>3</sub> を摂取させた知見として</u> いる Docio ら (1998) (参照 92) については、 <u>25(OH)D<sub>3</sub> を 1 用量、7 日間投与したというものであり、</u> また、 <u>Bianchi ら (2013) (参照 93) については、</u> 嚢胞性線維症の患者が対象であることに加え、 <u>被験者の 1 割以上を 18~30 歳の者が</u> 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、 <u>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、</u> これらは小児	なお、乳児、小児及び妊婦に <u>25(OH)D<sub>3</sub> を摂取させた知見は提出</u> されていない。

		<p>における評価に用いることはできないと判断した。</p> <p>&lt;参照&gt;</p> <p><sup>92</sup> <u>DOCIO S, RIANCHO J, PÉREZ A, OLMOS J, AMADO J, and GONZÁLEZ-MACÍAS J: Seasonal Deficiency of Vitamin D in Children: A Potential Target for Osteoporosis-Preventing Strategies?. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, 1998; 13(4): 544-8</u></p> <p><sup>93</sup> <u>Bianchi M, Colombo C, Assael B, Dubini A, Lombardo M, Quattrucci S, Bella et al.: Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. Lancet Respir Med, 2013; 1(5): 377-85</u></p>	
14	75 ページ 下から 4 行 目	<p>a. 症例報告 (医薬品安全監視情報 (2011))</p> <p>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、<u>Hidroferol® (25(OH)D<sub>3</sub> 製剤) について、159 件の有害事象 (adverse reactions) が記述された 27 報の症例報告を受けた。</u></p> <p>(後略)</p>	<p>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))</p> <p>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 <u>Hidroferol® (25(OH)D<sub>3</sub> 製剤) 使用後の有害事象として 27 報、計 159 件の有害事象の報告を受けた。</u> (後略)</p>
15	76 ページ 9 行目	<p>b. 症例報告 (Doladé ら (2013))</p>	<p>b. 症例報告 (医薬品の副作用報告の総説) (Doladé ら (2013))</p>
16	76 ページ 21 行目	<p>(前略) 9 例では、高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症の<u>他の原因</u>は除外された。</p>	<p>(前略) 9 例では、<u>Hidroferol®</u>は高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症の<u>原因から</u>除外された。</p>
17	76 ページ 23 行目	<p>c. 症例報告 (Martínez ら (2015))</p>	<p>c. 症例報告 (医薬品の副作用報告) (Martínez ら (2015))</p>
18	77 ページ 11 行目	<p>イ 25(OH)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub>の<u>上昇</u></p>	<p>イ 25(OH)D<sub>3</sub>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)D<sub>3</sub> <u>又は</u></p>

		<p>が認められ、また、<u>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の上昇が認められる場合もあった。</u></p> <p><u>25(OH)D<sub>3</sub> 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<sup>46</sup>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。</u></p> <p><u>脚注 46 日本骨代謝学会・日本内分泌学会のビタミン D 不足・欠乏の判定指針では「血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/ml 以上をビタミン D 充足状態と判定する」等とされている(参照 61)。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。</u></p>	<p>1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の上昇が認められた。</p> <p><u>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)<sub>2</sub>D 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。</u></p> <p><u>25(OH)D<sub>3</sub> 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。</u></p>
19	77 ページ 下から 2 行目	エ 乳児、小児及び妊婦に <u>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。</u>	エ 乳児、小児及び妊婦に <u>25(OH)D<sub>3</sub> を摂取させた知見は提出されていない。</u>
20	93 ページ 2 行目	<p><u>25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D<sub>3</sub> の通常の代謝物である。そこで、ビタミン D<sub>3</sub> 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<sup>47</sup>。</u></p> <p><u>脚注 47 日本人の食事摂取基準(2020 年版)におけるビタミン D の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、当該耐容上限量は経口摂取量に対する指標値である。(参照 33)</u></p>	<p><u>25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D<sub>3</sub> の通常の代謝物である。そこで、ビタミン D<sub>3</sub> 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。</u></p>
21	98 ページ 9 行目	<p>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 <u>(参照 1)</u>、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し<sup>50, 51</sup>、一日摂取量は 15 µg/人/日と推計した。</p>	<p>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、<u>300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し<sup>45, 46</sup>、一日摂取量は 15 µg/人/日と推計した。</u></p>
22	101 ページ 5 行目	<p><u>25(OH)D<sub>3</sub> 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</u></p>	<p><u>25(OH)D<sub>3</sub> 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</u></p>



		シウム尿症の発現は認められなかったが、血清 25(OH)D <sub>3</sub> の上昇が認められ、また、1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度の上昇が認められる場合もあった。	シウム尿症の発現は認められなかったが、血清 25(OH)D <sub>3</sub> 又は1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度の上昇が認められた。
23	101 ページ 13 行目	乳児、小児及び妊婦については、 <u>評価に用いることができる知見は提出されていない。</u>	乳児、小児及び妊婦に <u>25(OH)D<sub>3</sub>を</u> 摂取させた知見は提出されていない。
24	103 ページ 下から 4 行 目	(前略) しかしながら、 <u>25(OH)D<sub>3</sub>を</u> 乳児及び小児が摂取した場合の <u>評価に用いることができる知見は提出されていない。</u>	(前略) しかしながら、 <u>25(OH)D<sub>3</sub>を</u> 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。
25	111 ページ 11 行目	<sup>25</sup> 技術データシート (DSM 社邦訳) Hidroferol 0.1 mg/ml <u>gotas</u> orales en solución, Ficha Técnica, <u>2013</u> <sup>26</sup> ベルギー : Dédrogyl 0.15 mg/ml 経 口液剤 製品特性の要約, <u>2011</u>	<sup>25</sup> 技術データシート (DSM 社邦訳) Hidroferol 0.1 mg/ml <u>goats</u> orales en solución, Ficha Técnica, <u>2015</u> <sup>26</sup> ベルギー : Dédrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 製品特性の要約
26	116 ページ 下から 4 行 目	<sup>117</sup> ビタミン D 配合サプリメント製品 例 ( <u>指定等要請者作成資料</u> )	<sup>113</sup> ビタミン D 配合サプリメント製品 例 (要請者作成資料)