資料１

（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３年（２０２１年）１２月

食品安全委員会
栄養成分関連添加物ワーキンググループ

目次

頁
＜審議の経緯＞ 3
＜食品安全委員会委員名簿＞ 3
＜食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿＞ 3
要　約 6
Ⅰ．評価対象品目の概要 11
１．用途 11
２．名称 11
３．分子式、分子量 11
４．性状等 11
５．安定性 12
（１）化合物の安定性 12
（２）食品中での安定性 12
６．起源又は発見の経緯 12
７．製造方法等 13
８．我が国及び諸外国における使用状況 13
（１）添加物としての我が国における使用状況 13
（２）添加物としての諸外国における使用状況 13
（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の使用状況 14
（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の使用状況 17
９．我が国及び国際機関等における評価 17
（１）我が国における評価 17
（２）国際機関等における評価 19
（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の評価 23
（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の評価 23
１０．評価要請の経緯、使用基準の設定の概要 25
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 26
１．体内動態 26
（１）吸収 29
（２）分布 52
（３）代謝 60
（４）排泄 72
（５）生理作用 76
（６）医薬品との相互作用 83
（７）その他 85
（８）体内動態のまとめ 89

２．ヒトにおける知見 98
（１）25(OH)D_3に係る介入試験 98
（２）25(OH)D_3に係る症例報告等 116
（３）25(OH)D_3に係るヒトにおける知見のまとめ 117
（４）ビタミンＤに係るヒトにおける知見 118
３．毒性 125
（１）遺伝毒性 125
（２）急性毒性 126
（３）反復投与毒性 126
（４）発がん性 129
（５）生殖発生毒性 130
（６）アレルゲン性 135
（７）毒性のまとめ 135
Ⅲ.一日摂取量の推計等 139
１．現在の摂取量 141
（１）25(OH)D_3 142
（２）ビタミンＤ 145
２．日光ばく露による体内での合成量 146
３．使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D_3の摂取量 147
（１）通常の食品形態の食品からの摂取量 147
（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 148
４．一日摂取量の推計等のまとめ 150
（１）25(OH)D_3 151
（２）ビタミンＤ 152
（３）ビタミンD_3の摂取量の 25(OH)D_3の摂取量への換算 152
Ⅳ.食品健康影響評価 154
１．体内動態 154
２．ヒトにおける知見 155
３．毒性 155
４．一日摂取量の推計等 155
５．まとめ 156
＜別紙：略称＞ 162
＜参照＞ 164

＜審議の経緯＞

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いて要請（厚生労働省発生食 0108 第 1 号）、関係書類の接受
2019 年 1 月 15 日	第 726 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年 2 月 15 日	関係書類（訂正）の接受
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
2019 年 3 月 18 日	補足資料の提出依頼
2019 年 5 月 28 日	補足資料の接受（2019 年 3 月 18 日依頼分）
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
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
2019 年 6 月 28 日	補足資料の提出依頼
2020 年 3 月 11 日	補足資料の接受（2019 年 3 月 18 日依頼分）
2020 年 7 月 2 日	補足資料の接受（2019 年 6 月 28 日依頼分）
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
2020 年 9 月 2 日	補足資料の提出依頼
2021 年 4 月 1 日	補足資料の接受（2020 年 9 月 2 日依頼分）
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
2021 年 5 月 17 日	補足資料の提出依頼
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
2021 年 7 月 8 日	補足資料の提出依頼
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
2021 年 8 月 26 日	補足資料の接受（2021 年 7 月 8 日依頼分）
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
同日	補足資料の接受（2021 年 5 月 17 日依頼分）
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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 6 月 30 日まで）	（2021 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋　（委員長）	山本　茂貴　（委員長）
山本　茂貴（委員長代理）	浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹	川西　徹（委員長代理　第二順位）
吉田　緑	脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西　みどり	香西　みどり
堀口　逸子	松永　和紀
吉田　充	吉田　充

＜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
髙須　伸二
瀧本　秀美
松井　徹
横田　惠理子

（2021 年 10 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
髙須　伸二
北條　仁
横田　惠理子

＜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＞

田中　清（神戸学院大学栄養学部教授）

＜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＞

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）
脇　昌子※（新開発食品専門調査会専門委員）

※~~2021 年 6 月 30 日まで~~

＜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）

事務局より：
　事前に頂いたご意見等を踏まえ、加筆、修正したか所はハイライトしています。

要　約

事務局より：
　Ⅳ．食品健康影響評価の記載に応じて適宜修正します。

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」（CAS 登録番号：63283-36-3（25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物として））について、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)D_3）は、食品から摂取~~す~~されるほか、体内でビタミン D_3 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)D_3 の知見に加え適宜ビタミン D_3 の知見も参照して検討することとした。

~~評価に用いた試験成績は、~~25(OH)D_3 及びビタミン D_3 を被験物質とした体内動態、~~ヒトにおける知見、~~遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関する試験成績、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~~ものである~~。

１．体内動態

食品から摂取されたビタミン D_3 は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、ミセルと共に腸細胞に取り込まれる。腸細胞では、ビタミン D_3 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 D_3 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、脂肪組織など取り込まれなかったビタミン D_3 は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D_3 となる。紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 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)D_3 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$(OH)_2D_3$）等に代謝される。

経口で摂取された 25(OH)D_3 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 D_3 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)D_3 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 D_3 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_3 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描く~~が、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_3 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 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)$_2$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)$_2$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。

体内動態に関して、乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 を摂取させた知見は提出されていない。

２．ヒトにおける知見

本ワーキンググループは、25(OH)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。

25(OH)D_3 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_3 又は ~~1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（~~1,25(OH)$_2D_3$~~）~~濃度の上昇が認められた。

25(OH)D_3 をヒトに摂取させ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)D_3 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 25(OH)D_3 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)D_3 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)D_3 はビタミン D_3 の代謝物である。そこで、ビタミン D_3 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)D_3 の現在の摂取量は、1.33 μg/人/日と推計した。

本品目由来の摂取量としては、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)D_3 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 D_3 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。

摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D_3 の摂取量を 25(OH)D_3 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)D_3 は、ビタミン D_3 から体内で生成される。したがって、25(OH)D_3 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、医薬品としてではあるが、25(OH)D_3 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 D_3 と 25(OH)D_3 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 D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 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 D_3 摂取量を 25(OH)D_3 摂取量に換算す

ることはできないと考えたが、25(OH)D_3 はビタミン D から体内で生成されるため、25(OH)D_3 の摂取量のみならずビタミン D_3 の摂取量についても考慮する必要があると考えた。

提出されたヒトにおける知見は、ビタミン D 欠乏又は不足状態の被験者における知見である。仮にビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 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)D_3 の摂取量から当該欠乏・不足分の 25(OH)D_3 相当量を差し引くことにより、25(OH)D_3 の実質的摂取量を求めることができることとなると思われる。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_3 推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。

使用基準策定後の 25(OH)D_3 の一日摂取量は、23.7 μg/人/日であり、このうち、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の想定の下 15 μg/人/日と推計した。

しかしながら、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。

添加物 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、その使用基準案のとおり、25(OH)D_3 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、高頻度に摂取するおそれは同様にあると考えられる。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、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、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た。

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)D_3 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~~ベネフィット~~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、本ワーキンググループは、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)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と考えた。

以上のとおり、25(OH)D_3 は、現に食事から摂取され、また、ビタミン D_3 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、~~以上のとおり、~~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 D から体内で生成される 25(OH)D_3 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_3 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。

~~そのため~~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)D_3の安全性~~について~~を評価することはができないと判断し~~かつ~~た。

Ⅰ．評価対象品目の概要

事務局より：
第 17 回 WG 時の記載内容に、趣旨の明確化等のため加筆、修正をしております。

１．用途

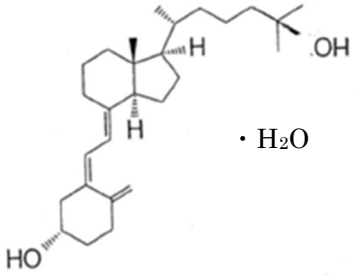
栄養強化剤（参照1）【概要書】

２．名称

和名：25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物（参照 1、2）【概要書、9】
英名：25-hydroxycholecalciferol monohydrate（参照3）【19】
calcifediol monohydrate（参照4）【38】
IUPAC名：(1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3a*S*,7a*R*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyl-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol; hydrate（参照4）【38】
CAS 登録番号：63283-36-3（25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物として）（参照 3、5）【19、15】

３．分子式、分子量

25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物
分子式：$C_{27}H_{44}O_2 \cdot H_2O$（参照 3）【19】
分子量：418.66（参照 4）【38】
構造式：



・H_2O

（参照 3、5）【19、15】

４．性状等

今般、厚生労働省に 25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25(OH)D_3）[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。）によれば、成分規格案では、含量として、「94.0%以上」、性状として、「本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においがない。」とされている。（参照 1）【概要書】

[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。

５．安定性

（１）化合物の安定性

25(OH)D_3 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)D_3 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 12 か月間保管する試験（n=1）において保管 12 か月後の 25(OH)D_3 の含有量は、製造直後の含有量と比べ、100.2%と安定であった。（参照6）【41】

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

（２）食品中での安定性

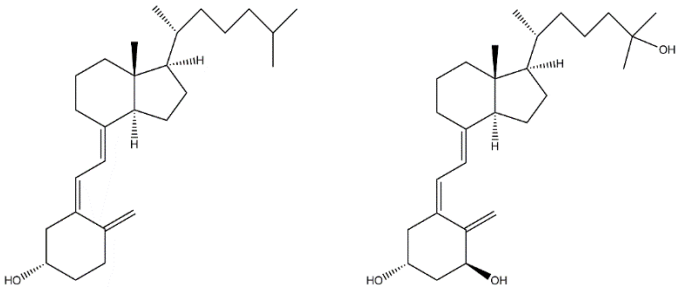
25(OH)D_3 を市販ヨーグルトへ添加・混合し、5℃の条件で 10 日間（賞味期限＋7 日間）冷蔵保管する試験において、10 日後の 25(OH)D_3 の残存率は、平均 98.9%であった。（参照7）【42】

６．起源又は発見の経緯

ビタミン D には側鎖構造の違いによりビタミン D_2～D_7 が存在するが、生物効力が高くかつ自然界に広く分布するのはビタミン D_2（エルゴカルシフェロール）及びビタミン D_3（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 D_3（図 1）は、1936 年に単離、同定された。また、1968 年にビタミン D_3 の代謝産物として、25(OH)D_3 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$(OH)_2D_3$）が単離、同定された[3]。（参照8、9）【1、10】

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は、1970 年代に米国で医薬品として開発され、その後諸外国で医薬品及び飼料添加物として利用されている。（参照 1）【概要書】

図 1　ビタミン D_3 及び 1α,25$(OH)_2D_3$ の構造式



[2] 本評価書において、以降、「ビタミン D」は「ビタミン D_2 及びビタミン D_3」を指す。

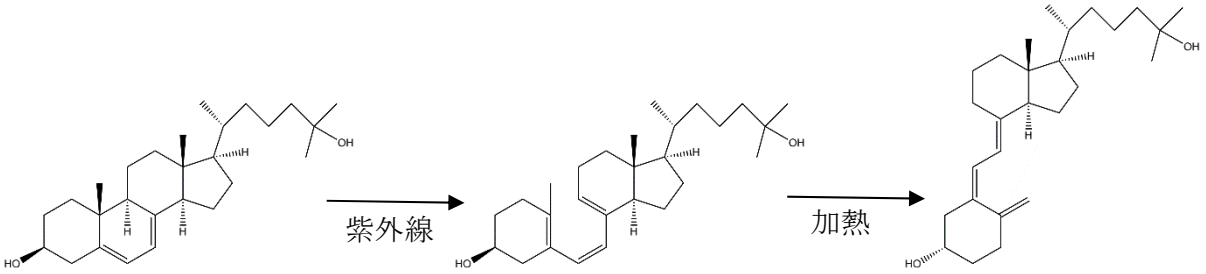
[3] 我が国において、1α,25$(OH)_2D_3$ は、ビタミン D 代謝異常に伴う諸症状の改善薬として 1985 年に医薬品として承認されている。

コレカルシフェロール（ビタミン D_3）　　1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（1α,25(OH)$_2$$D_3$）

7．製造方法等

指定等要請者によれば、25-ヒドロキシプロビタミン D_3（ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール）に紫外線を照射し、生成する 25-ヒドロキシプレビタミン D_3 に加熱処理を行って 25(OH)D_3 を生成させ、水を加え水和物とした後、結晶を精製し、製造するとされている（図 2）。（参照10）【39】

図 2　25(OH)D_3 の製造方法



25-ヒドロキシプロビタミン D_3（ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール）　25-ヒドロキシプレビタミン D_3　25-ヒドロキシコレカルシフェロール

8．我が国及び諸外国における使用状況

（1）添加物としての我が国における使用状況

①　25(OH)D_3

我が国において、25(OH)D_3 は食品添加物として使用が認められていない。

②　ビタミン D

ビタミン D_2 及びビタミン D_3 は食品添加物として指定されているが、使用基準は設定されていない。（参照11）【4】

なお、食事による栄養摂取量の基準（平成 27 年厚生労働省告示第 199 号）において、ビタミン D の食事摂取基準（目安量、耐容上限量）が規定されている。（参照12）【s30】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)D_3

25(OH)D_3 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）【12】

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）【12、13】

② 米国における使用状況

ａ．25(OH)D_3

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は食品添加物としての使用は認められていないとされている。（参照 1、15）【概要書、17】

ｂ．ビタミンD

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ている。また、栄養補助剤として、ビタミン D_2 を豆乳飲料及び植物を原料とする乳製品代替品等に、並びにビタミン D_3 をカルシウム強化果実ジュース、食事代替バー及びチーズ等に添加することが認められている。（参照 15、16）【17、20】

③ 欧州連合（EU）における使用状況

ａ．25(OH)D_3

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は、食品及び栄養成分として使用が認められていないとされている。（参照 1）【概要書】

ｂ．ビタミンD

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い。（参照17）【16】

④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

ａ．25(OH)D_3

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は、食品添加物として使用が認められていないとされている。（参照 1、18、19）【概要書、22、23】

ｂ．ビタミンD

食品に添加可能なビタミンとして、ビタミン D については、ビタミン D_2 及びビタミンD_3 が規定され、シリアル、乳製品及びマーガリン等への最大使用量が設定されている。（参照 19、20）【23、25】

（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の使用状況

我が国において、25(OH)D_3 を有効成分とする医薬品は承認されていない。

一方、米国において、25(OH)D_3は米国薬局方に収載されており、2016年に25(OH)D_3徐放カプセル（販売名：RAYALDEE）が承認されている。当該医薬品の審査報告書（FDA CDER（2016））によれば、25(OH)D_3速放製剤（販売名：Calderol）が1980年に承認されていたが、安全性又は有効性の理由ではなく、商業上の理由により2001年に市場から撤退したとされている。（参照3、21、22）【19、追 1-a-③、追 1-a-④】

RAYALDEEは2018年にカナダにおいて承認されている。（参照23）【追 1-b】

また、欧州において、25(OH)D_3は、欧州薬局方に収載されている。（参照5）【15】

スペイン、イタリア、ポルトガル及びポーランドではソフトカプセルとして、スペインでは経口液剤として、また、ベルギー、ドイツ、ポルトガル、フランス、イタリア、ギリシャ、チュニジア、モロッコ、ルクセンブルク及びポーランドでは経口液剤として承認されている。（参照24、25、26）【追 1-c、追 1-e、追３ 9-①】

これらの医薬品の概要については、表 1のとおり。

表 1：医薬品の概要

製品名（剤型）	承認国	効能・効果（抄）[注1)]	用法・用量（抄）[注1)]	備考[注1)]
RAYALDEE（カプセル）	米国 カナダ	成人： ステージ3又は4の慢性腎疾患で血清25(OH)D_3が30 ng/mL未満の二次性副甲状腺機能亢進症	1日1回就寝時に30 µgを経口投与	・妊娠中の使用は、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限る。 ・授乳中の女性に投与する場合は注意が必要である。
Hidroferol 0.266 mg[注2)]（ソフトカプセル）	スペイン イタリア ポルトガル ポーランド	成人： 以下のような、高用量の初回投与が必要とされる場合又は間隔をあけて投与が好ましい場合のビタミンD欠乏症の治療 ・骨粗鬆症治療の補助剤	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。

		・吸収不良症候群患者 ・腎性骨ジストロフィー ・コルチコステロイド薬治療によって誘発された骨の障害		
Hidroferol 0.1 mg/mL （経口液剤）	スペイン	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る治療によって誘発される骨疾患 ・腎不全における腎性骨ジストロフィー又は低カルシウム血症 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。
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	成人： ・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 小児： ・新生児・未熟児の低カルシウム血症 ・低カルシウム血症を伴うくる病 ・ビタミン耐性くる病 ・腎性骨ジストロフィー及び長期の血液透析 ・コルチコイド療法による低カルシウム血症、特発性副甲状	成人：[注3)] 初回に 50～125 µg/日投与し、検査結果に応じ増量。 小児：[注3)] 低カルシウム血症を伴う欠乏性くる病：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。

		腺機能低下症、抗けいれん薬による低カルシウム血症		

注１）いずれかの承認国の添付文書等から妊娠中及び授乳中に係る記載を抜粋した。
注２）承認国により、製品名が異なる。
注３）ドイツの添付文書に基づき、１滴に 25(OH)D_3–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)D_3 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）【補足資料（１）-2、補足資料（３）、補足資料（４）】

［第 15 回 WG 時の記載］
事務局より：
オーストラリアの状況については、補完薬用新規成分として収載された旨を記載しておりますが、製品としての発売開始の情報があれば追記予定です。

事務局より：
補足資料（令和３年１１月２日付け）【補足資料（４）】により、販売開始について追記しました。

（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の使用状況

我が国、米国及び欧州連合等において、25(OH)D_3 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、18、14、24】

９．我が国及び国際機関等における評価

（１）我が国における評価

① 25(OH)D_3

我が国において、食品添加物としての 25(OH)D_3 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」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 NOAEL[4]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 として UL を算出しても、ほぼ同等の値となることから、上記の UL 100 µg/日は妥当と考えられたとしている。

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

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（IOM（2011）、EFSA NDA パネル（2012））。（参照33）【s29】

なお、食事摂取基準や諸外国で示されたビタミン D の UL は表 2 のとおりである。（参照 33、36、39、42）【s29、31、追 5-g、33】

表 2　ビタミン D の耐容上限量（UL）（µg/日）

	食事摂取基準（2020 年版）注	米国 IOM（2011）	欧州 EFSA（2017）・EFSA（2018）	豪州 NZ NHMRC・MoC（2006）
0～5（月）	25	25	25	25
6～11（月）		38	35	
1～2（歳）	20	63	50	80
3（歳）	30			
4~7（歳）		75		

[4] 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書では、「健康障害非発現量」としている。
[5] 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書では、「不確実性因子」としている。

8（歳）	40			
9（歳）		100		
10（歳）	60			
11（歳）			100	
12～14（歳）	80			
15～17（歳）	90			
18 以上（歳）	100			
妊婦	100	100	100	80
授乳婦	100	100	100	80

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

（２）国際機関等における評価

① JECFA における評価

a．25(OH)D_3

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、25(OH)D_3についての評価は行われていない。（参照34）【27】

b．ビタミンD

JECFA において、ビタミン D についての評価は行われていない。（参照35）【28】

② 米国における評価

a．25(OH)D_3

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

b．ビタミンD

2011 年、米国医学研究所（IOM）[6]は、高カルシウム血症をエンドポイントとして評価を行い、参照した知見（Hathcock（2007））から 250 μg/日[7]までの摂取では有害影響が認められないことが示唆されたため、成人（19 歳以上）におけるビタミン D の NOAEL を 250 μg/人/日と設定している。また、血清 25(OH)D 濃度と有害影響との関係は明確ではないとしているが、

[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)D_2及び25(OH)D_3）濃度及び1α,25(OH)$_2$D（1α,25(OH)$_2D_2$及び1α,25(OH)$_2D_3$）濃度について、25(OH)D_3の分子量 400.66、1α,25(OH)$_2D_3$の分子量 416.64 を用いて換算した。

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 D_3 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 D_3 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）【31】

③ 欧州における評価

a. 25(OH)D_3

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

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)D_3 に~~ついて評価している~~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している。小児（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 25(OH)D_3 をビタミン D に変換するための係数 5 を使用したた~~その~~複合的な摂取量の推定値は、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る安全性について結論を~~だ~~出すことができなかった~~としている~~。（参照~~考~~37）【s49】

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
novel food としての EFSA における評価の情報について追記予定です。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
EFSA の novel food としての 25(OH)D_3 に係る科学的意見書【s49】が 2021.7.1 に公表されましたので、novel food としての EFSA における評価について更新しました。

石見専門参考人：
novel food は食品添加物ではありませんが、食品として用いられるものとしての一つの評価だと考えます。

事務局より：
EFSA の novel food としての 25(OH)D_3 に係る科学的意見書（2021.7.1 公表）【s49】については、補足資料（令和３年１１月２日付け）【補足資料（４）】により、指定等要請者からも情報提供がありました。

b．ビタミン D

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として疫学調査を再評価している。健康な男性にビタミン D_3 を 8 週間摂取させた試験（Barger-Lux ら（1998））及び約 5 か月間摂取させた試験（Heaney ら（2003））の結果に基づき、234 又は 275 µg/日を上限とする摂取量で高カルシウム血症が認められなかったことからビタミン D の NOAEL を 250 µg/日としている。長期間摂取によるビタミン D の有害影響に対して、試験集団の感受性が多様である可能性や、最小限の太陽光ばく露の状況で少数の健常男性を対象とした短期間の 2 試験の結果のみから NOAEL が設定されているといった不確実性を考慮して、UF を 2.5 とし、成人（18 歳以上）における UL を 100 µg/日としている。この 100 µg/日の UL は、妊婦及び授乳婦の集団においても高カルシウム血症又は高カルシウム尿症を発症しなかったという 12 か月間の試験の結果からも支持されている。乳児（0～1 歳）に対しては、成長遅延及び高カルシウム血症を指標として限られた知見を評価し、SCF（2003）で設定された 25 µg/日の UL を維持している。

小児及び若年層について、高用量のビタミン D 摂取のデータが不足しているものの、11～17 歳の年齢層に対し、骨生成及び成長が迅速に行われる年齢層であり、成人と比較してビタミン D の許容値が低いとは考えにくいことから、成人と同じ 100 µg/日の UL を設定している。1～10 歳の子供にも同様の考え方が適用され、体格が小さいことを考慮し、50 µg/日の UL を設定している。（参照38）【30】

2018 年、EFSA NDA パネルは、高カルシウム尿症、高カルシウム血症、異所性の石灰化及び成長異常を指標に、乳児（1 歳未満）について、ビタミン D の UL（EFSA（2012））を再評価している。評価に用いた知見では、健康な乳児にビタミン D を 50 µg/日を超えて投与したデータはなく、これらの指標だけでは UL は設定できなかった。また、血清 25(OH)D 濃度が高濃度であってもそれ自体は健康への悪影響を招くものではないが、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れた日常のビタミン D 摂取量と平均血清 25(OH)D 濃度の間の用量相関性から、乳児で血清 25(OH)D 濃度が 200 nmol/L（~~60~~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）【追 5-g】

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 D_3 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）【36】

④　オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

ａ．25(OH)D_3

~~豪州~~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)D_3 の評価は行われていない。（参照41）【32】

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）【33】

（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の評価

米国 FDA―・医薬品評価研究センター（CDER）は、2015 年 3 月に新薬承認申請―（NDA）―が提出された RAYALDEE について、提出された知見を審査し、2016 年に承認している。なお、成人を対象とした試験成績のみ提出されたため、市販後に 1～18 歳を対象とした試験を実施することを義務づけている。（参照43）【追 1-a】

RAYALDEE は、妊娠中の女性を対象とした適切に管理された比較試験はなく、妊娠中の使用は、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限ることとされ、また、25(OH)D_3 がヒトの母乳中にほとんど排泄されないという根拠は限られており、授乳中の女性に投与する場合は注意が必要であるとされている。（参照 21、23）【追 1-a-③、追 1-b】

オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局は、補完薬用新規成分として収載された 25(OH)D_3 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）【補足資料（１）-2】

- 最大推奨用量として、10 µg/日以下。
- 経口薬でのみ使用。
- エルゴカルシフェロール（ビタミン D_2）又はコレカルシフェロール（ビタミン D_3）など他のビタミン D 類似体を含む医薬品に使用してはならない。
- ラベルに次の警告文が必要
  - カルシフェジオール[8]はビタミン D と同様の効果がある可能性があります。他の薬と併用する前に医療専門家に相談してください（その効果を示す表記）。
  - 医学的アドバイスなしに、ビタミン D を含むサプリメントと組み合わせて服用しないでください（又はその旨の表記）。
  - 9 歳未満の子供での使用は推奨されません（又はその旨の表記）。

（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の評価

[8] 25(OH)D_3 の別名

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 年）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）【26】

② 国際機関等における評価

ａ．米国における評価

25(OH)D_3 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)D_3 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)D_3 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)D_3 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）【18】

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)D_3 の飼料添加物としての安全性評価を実施している。毒性試験の結果から、観察された影響はビタミン D 又はその代謝物が生理学的に過剰になった場合の影響と全く同じであり、被験物質の基原や製造方法に起因する未知の毒性影響は認められないとしている。また、成人（18 歳以上）におけるビタミン D_3 の UL の 50 µg/日（EC（2002）、IOM（1997））を、鶏及びラットの試験結果から保守的に検討し設定した 25(OH)D_3 のビタミン D_3 に対する相対的生物活性値 5 で除して、成人における 25(OH)D_3 の UL を 10 µg/日としている。（参照45）【47】

2009 年、EFSA FEEDAP は、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D_3 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)D_3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)D_3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）【29】

１０．評価要請の経緯、使用基準の設定の概要

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

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

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

使用基準案

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

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、穀類（米、米加工品、小麦粉類、パン類（菓子パンを除く）、菓子パン類、うどん・中華めん類、即席中華めん及びパスタ類を除く。）、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品（魚肉ハム・ソーセージに限る。）、畜肉（ハム・ソーセージ類に限る。）、乳製品（母乳代替食品を除く。）、油脂、菓子、清涼飲料水及びカプセル・錠剤等通常の食品形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っては–1 kg–につき–50 mg–以下、その他の食品にあってはその 1 kg につき 10 µg 以下でなければならない。

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。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

［第 15 回 WG の記載］
事務局より：
II.安全性に係る知見の概要における血中 25(OH)D 濃度、1α,25(OH)$_2$D 濃度の単位について、例えば、日本骨代謝学会・日本内分泌学会のビタミン D 不足・欠乏の判定指針【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」等とされていることから、
ng/mL、pg/mL　で揃えることでよろしいか、あるいは、
nmol/L、pmol/L　で揃えるのが適当か
改めてご意見をお願いします。

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

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

［第 16 回 WG の記載］
事務局より：
第 15 回 WG における議論を踏まえ、血中 25(OH)D 濃度、1α,25(OH)$_2$D 濃度の単位は、原著が nmol/L や pmol/L 表記の場合のみ ng/mL や pg/mL への換算値を併記しました。
なお、原著が ng/mL や pg/mL 表記であるが、nmol/L や pmol/L の換算値を併記していたものについては、当該併記を削除しました。

１．体内動態

［第 11 回 WG 時の記載］
【第 10 回栄養成分関連添加物ワーキンググループで確認された論点】
（１）ヒトにおける知見（臨床試験等）を評価し、食品健康影響評価を行うために、体内動態についてどの程度まで検討が必要か。例えば、ビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 について、次のような事項を確認する必要があるのではないか。通常の食習慣の場合の体内動態だけでなく、過剰量の摂取時、これらがどのように変化するか検討が必要ではないか。
・吸収（機構）
・代謝（代謝酵素の基質特異性、活性を調整する因子、個人差）
・分布
・排泄
・生理作用
1α,25(OH)$_2$D$_3$、カルシウム及びリンのホメオスタシスの維持への関与

免疫調整作用その他のビタミンＤ受容体を介する生理作用

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

柴田専門委員：

（１）について、ビタミン D と 25(OH)D の小腸から血管への輸送系の違いの検討が必要です。ビタミン D→25(OH)D の肝臓での反応を受けずに、いきなり血液中に入ってくるのでしょうか。活性型の 1α,25$(OH)_2$D の合成の調節という点において，利点と欠点を整理する必要があります。また、排出経路を定量的に押さえる必要があります。体内の貯蔵部位と貯蔵されるビタミン D の化学形態を整理する必要があります。

事務局より：

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

1

［第 11 回 WG 時の記載］

事務局より：

動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)【26】には次のような記載があります。

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

吸収されたビタミン D は、肝臓において水酸化され 25-ヒドロキシカルシフェロール（25(OH)D）となり、血漿中のα及びβリポタンパク質に結合して腎臓へ分布する。そこでさらに水酸化され、1α,25-ジヒドロキシカルシフェロール（1α,25$(OH)_2$D）又は 24,25-ジヒドロキシカルシフェロール（24,25$(OH)_2$D）となる。

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

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

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

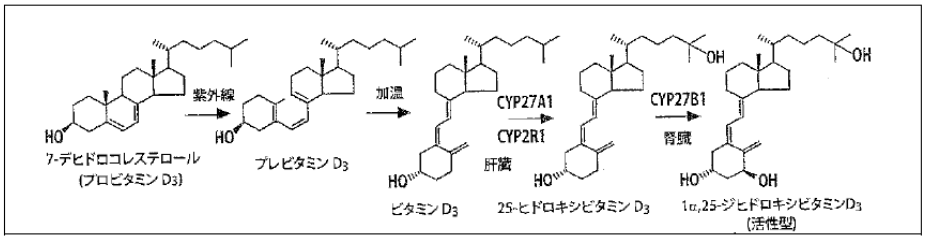


図１　ヒトにおける紫外線によるビタミン D_3 の生成及びビタミン D_3 の代謝経路

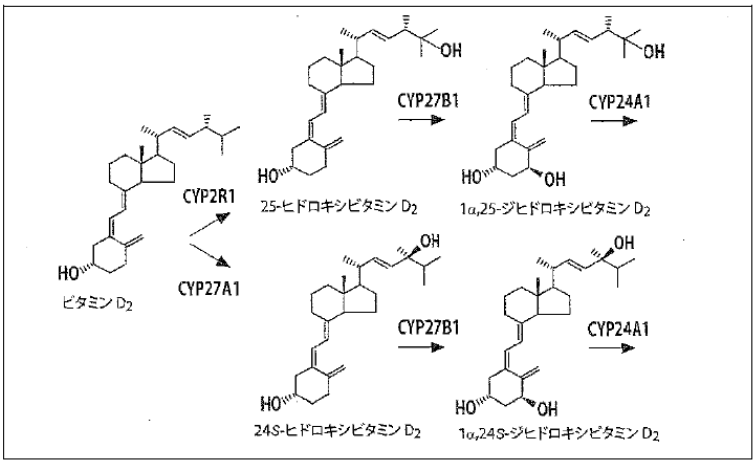


図２　ヒトにおけるビタミン D_2 の代謝経路

これは２つの元文献
・ビタミン総合事典（日本ビタミン学会　朝倉書店、2011）
・食品添加物公定書解説書　第８版（谷村及び棚元、廣川書店、2007）
の内容が融合された記載です。添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）の記載ぶりにならい、文献ごとに分離し、同一の文献内でも内容によって、「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の項目を分ける等の修正をする（他の文献との重複部分は調整する）ことでよいでしょうか。
なお、生理作用については、「（５）その他」で後述しています。

松井専門委員：
このような項目別の整理がわかりやすいと思います。

柴田専門委員：
「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の項目を分けることに賛成です。
代謝について、定性的な記述ではなく，定量的な記述にする必要があります。
尿中排泄について、尿中の代謝産物は何でしょうか。定量的なデータはあるのでしょうか。

事務局より：
いただいたご意見を踏まえ、文献ごとに項目別に分けた記載といたしました。

1

［第 11 回 WG 時の記載］
事務局より：
「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の各項目について、栄養指針においてヒト知見を重視していることを考慮し、次の順に並べています。

ヒトを対象とした知見（25(OH)D_3 を摂取させた知見→ビタミン D を摂取させた知見→ヒト

酵素に係る *in vitro* 試験→総説等）
→動物を対象とした知見（25(OH)D_3 を投与した知見→ビタミン D を投与した知見→総説等）

25(OH)D_3 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。

体内動態に関して、乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 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）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)D_3 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[^{3}H]25(OH)D_3 25.7 μg 及び[^{14}C]ビタミン D_3 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 ^{3}H 及び ^{14}C 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）については摂取投与 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、それぞれ摂取投与 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、摂取投与前の血清 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、[^{3}H]25(OH)D_3 及び[^{14}C]ビタミン D_3 投与 1 時間後にはそれぞれの放射活性が検出された。[^{3}H]25(OH)D_3 に含まれる血清中[^{3}H]のピークは 6～10 時間後、[^{14}C]ビタミン D_3 に含まれる血清中[^{14}C]のピークは 8～10 時間後となった。（参照49）【49】

②　吸収（ヒト）（Compston ら（1981））

健康成人（男性 20～35 歳、12 名）に、[^{3}H]ビタミン D_3 又は[^{3}H]25(OH)D_3 を朝食 30 分後に牛乳とともに単回経口投与（[1α,2α(n)-^{3}H]VitaminD_3（4 名）、[23,24(n)-^{3}H]25(OH)D_3（5 名）、[26(27)-*methyl*-^{3}H]25(OH)D_3（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、[^{3}H]ビタミン D_3 群と比較して、各[^{3}H]25(OH)D_3 群の血漿中の放射活性は速やかに上昇した。血漿中の全放射活性に占める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}H]ビタミン D_3 群でより高く、[^{3}H]25(OH)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、25(OH)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）【s12】

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
Compston ら（1981）では「カイロミクロン」ですが、○代謝（総説）（ビタミン・バイオファクター事典（2021)）では「キロミクロン」になっています。どちらかに統一した方が良いでしょう。カイロミクロンの方が多用されていますが、事典は日本語表記のため変更できないなら、辞典以外（訳だと思います）をキロミクロンにした方が良いでしょう。

柴田専門参考人：
キロミクロンが良いと思います.
どちらでもよいのでしょうが，Mitochondoria はマイトコンドリアよりもミトコンドリアが，Succinyl-CoA はサクシニルよりもスクシニルが，Fructose はフラクトースよりもフルクトースがつかわれていると思います．ですので，Chylomicron はキロミクロンの方がより多く使用されているものとおもうという程度です．いわゆるローマ字読みでしょうか.
例外は niacin で，皆，ニアシンではなく，ナイアシンと呼んでいます.

事務局より：
添加物評価書中での記載例等は以下のとおりです。
添加物評価書「酢酸α-トコフェロール（*d* 体及び *dl* 体に限る。)」（2006）カイロミクロン
添加物評価書「カンタキサンチン」（2014） カイロミクロン
添加物評価書「ステアリン酸マグネシウム」（2016） キロミクロン
日本人の食事摂取基準（2020 年版）策定検討会報告書【s29】 キロミクロン
日本薬学会薬学用語解説（https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi） カイロミクロン
ビタミン・バイオファクター総合辞典（2021）【s37】 キロミクロン

上西専門委員：
日本栄養・食糧学会 栄養・食糧学用語辞典〔第 2 版〕ではキロミクロンです。

石見専門参考人：
各種基準や学会での取り扱いについていただいた情報を参考にした場合、やはり国の基準である日本人の食事摂取基準に準じるのが良いと考えますので、「キロミクロン」で統一しては如何でしょうか。

事務局より：
いただいたご意見を踏まえ、「カイロミクロン」を「キロミクロン」に修正し統一し

ました。

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}H]ビタミン D_3 又は [^{3}H]25(OH)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。

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
「全血漿中の投与物質の割合：%」は、分かりにくい表現かもしれません。
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：%

事務局より：
ご意見のとおり修正しました。

その結果、[^{3}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僅か（約 1%[9]）であった。 [^{3}H]25(OH)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 [9]）、中等症患者群で 8 時間後（約 35%[9]）、重症患者群で 4 時間後（約 12%[9]）に最高値を示したのち漸減した[10]。[^{3}H]ビタミン D_3 及び[^{3}H]25(OH)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）【追３ 2-②】

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、25(OH)D_3 を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間投与（500 µg/回。1～4 月）し、投与期間中の血清 25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)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±12.5 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 25(OH)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 25(OH)D 濃度の最大値は 81.6 ng/mL であった。

---

[9] 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。

[10] 予備試験において、[^{3}H]ビタミン D_3 の経口投与から 12 時間後、ほとんど全ての血漿中放射活性がビタミン D_3（健常者 64.6%、胆汁うっ滞患者 60.9%）又は 25(OH)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}H]25(OH)D_3 の投与後 8 時間で、基本的に全ての放射活性が 25(OH)D_3 として測定された。

一方、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が安定していたが、その後は緩やかに低下し、投与前に比べ、有意差がないか、僅かな差しか認められなかった。（参照52）【追 3-e】

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)D$_3$ 濃度 8～24 ng/mL）に、25(OH)D$_3$ 又はビタミン D$_3$ 20 µg を 1 回/日、朝食時に 15 週間摂取（試験Ⅰ）、25(OH)D$_3$ 又はビタミン D$_3$ 140 µg を 1 回/週、朝食時に 15 週間摂取（試験Ⅱ）及び 25(OH)D$_3$、ビタミン D$_3$ 又は両者同一量での組み合わせ（25(OH)D$_3$ 及びビタミン D$_3$）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割付け並行群間比較試験として実施され、血清中 25(OH)D$_3$ 濃度及び 1,25(OH)$_2$D 濃度が測定されている。

その結果、各群の血清 25(OH)D$_3$ 濃度を指標とした血中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）は、表 3 のとおりであった[11]。

表 3 血清 25(OH)D$_3$ 濃度を指標とした AUC、C_{max} 及び T_{max}

＜試験Ⅰ（1 回/日、15 週間摂取）[注1]＞

供与物質	~~用~~摂取量（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）摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

＜試験 II（1 回/週、15 週間摂取）[注2]＞

供与物質	~~用~~摂取量（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）摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

＜試験 III（単回摂取）＞

供与物質	~~用~~摂取量	試験開始前	AUC_{0-96h}	C_{max}	T_{max}

[11] ビタミン D$_3$ 摂取時の血清中ビタミン D 濃度は未測定。25(OH)D$_3$ の血清中濃度より、AUC、C_{max} 及び T_{max} が算出されている。

	（μg）	25(OH)D_3 濃度（ng/mL）	（ng・h/mL）	（ng/mL）	（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)D_3 及びビタミン D_3 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)D_3 濃度の AUC 比は、20 μg/人/日摂取（試験 I）及び 140 μg/人/週摂取（試験 II）で、それぞれ 2.23 倍及び 2.78 倍となり、同様に C_{max} もそれぞれ 2.21 倍及び 3.13 倍となった。また、140 μg/人単回摂取（試験 III）において、25(OH)D_3 及びビタミン D_3 を同時摂取した群の血清 25(OH)D_3 濃度の AUC 及び C_{max} は、25(OH)D_3 摂取群と比較して、それぞれ 1.11 倍及び 1.04 倍に留まった。また、ビタミン D_3 摂取群の T_{max} は、その他の単回摂取群と比較して著しく遅延していた。

また、血清 25(OH)D 濃度及び 1,25$(OH)_2$D 濃度の変動は、表 4 のとおりであった。（参照53、54）【55、50】

表 4　25(OH)D_3 又はビタミン D_3 反復摂取 15 週間後の 25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 血中濃度[注1]

摂取群[注2]（被験者数）		25(OH)D（ng/mL）			1,25$(OH)_2$D–（pg/mL）		
供与物質	摂取量（μg/日）	投与前	投与中[注3]	投与終了後[注4]	投与前	投与中[注3]	投与終了後[注4]
25(OH)D_3（10 名）	20	12.28 ± 4.08	40.85 ± 0.82*	69.47 ± 1.58*	33.02 ± 13.63	45.98 ± 1.47	53.06 ± 2.76*
ビタミン D_3（10 名）	20	14.18 ± 3.61	22.48 ± 0.81	30.99 ± 1.59	38.61 ± 12.10	42.44 ± 1.56	40.50 ± 2.91

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 D_3 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 D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（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 濃度及び 1,25$(OH)_2$D 濃度を測定する

二重盲検無作為割付け並行群間比較試験が実施され~~、摂取期間中の血清 25(OH)D 濃度及び 1,25(OH)$_2$D 濃度が測定され~~ている。

~~6 か月~~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 濃度増加平均値

供与物質	摂取量（μg/日）	ベースライン値（nmol/L（ng/mL））[12]	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~~μg/日~~	48.3（19.4）	38.7（15.5）	1.9（0.8）
25(OH)D_3	10~~μg/日~~	48.2（19.3）	50.1（20.1）	5.0（2.0）
	15~~μg/日~~	47.2（18.9）	72.5（29.0）	5.0（2.0）
	20~~μg/日~~	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)D_3 摂取群でビタミン D_3 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 D_3 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)D_3~~–~~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)$_2$D 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 D_3 摂取群と 25(OH)D_3~~–~~摂取群の間で有意差はみられなかった。

~~さらに~~また、摂取終了後 6 か月の休薬期間中にビタミン D_3 摂取群と 25(OH)D_3 摂取群の血清 25(OH)D_3 濃度を測定~~して~~されており、算出した両群における 25(OH)D_3 消失速度等のパラメータを表 6 に示した。

消失半減期は、58.0 日（ビタミン D_3 群）及び 23.6 から 37.7 日（25(OH)D_3 群）であり、ビタミン D_3 群で長く、消失速度はいずれもビタミン D_3 群に比して 25(OH)D_3 群で有意に高かった。これはビタミン D_3 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 25(OH)D_3 パラメータ

供与物質	ビタミン D_3	25(OH)D_3		
摂取量	20 μg/日	10 μg/日	15 μg/日	20 μg/日
消失速度（1/時間）	0.0158	0.0252	0.0303	0.0330

[12] 血中（血清中又は血漿中）25(OH)D（25(OH)D_2 及び 25(OH)D_3）濃度及び 1α,25(OH)$_2$D（1α,25(OH)$_2D_2$ 及び 1α,25(OH)$_2D_3$）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)D_3 の分子量 400.66、1α,25(OH)$_2D_3$ 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）。

消失半減期（日）	58.0057	37.6860	23.5751	23.7591
測定終了時（12 か月後）濃度~~増加量（開始前比較）~~（nmol/L（ng/mL））	41.7144（16.7）	42.4049（17.0）	44.1649（17.7）	41.5203（16.6）

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)D_3 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】

［第 11 回 WG 時の記載］
松井専門委員：
ビタミン D_3 の有害影響は 25(OH)D_3 として発現するものと考えます。
25(OH)D_3 の有害影響水準を検討するにあたり、25(OH)D_3 投与試験からの NOAEL を用いる、または、25(OH)D_3 とビタミン D_3 の「バイオアベイラビリティ」を比較し、ビタミン D_3 の有害影響水準から 25(OH)D_3 の有害影響水準を求める可能性があると思います。「バイオアベイラビリティ」の比較には、投与後の血清中 25(OH)D_3 の濃度上昇の差が使えると思います。ただし、後述するように吸収されたビタミン D_3 の一部は 25(OH)D_3 に変化される前に蓄積されます。したがって、単回投与後の血清中 25(OH)D_3 濃度変化の差は使いにくいと思います。ヒトにおいて、投与開始後に定常状態となった時点における血清中濃度変化の差を検討した知見は重要であると考えます。④Jetter ら（2014）【50】、⑥DSM 社社内資料（2016）【追 3-d】がこれに相当します。

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

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
DSM 社内資料（2016）【追 3-d】について、提出された appendix も確認し、修正しました。

松井専門委員：
前回の補足資料では、この知見の各群の血清 25(OH)D ベースライン値が示されています。このデータは重要です。
この知見では washout 期間（Days 189, 203, 217, 231,245, 364）の 25(OH)D 分析用採血設定しています（Figure 5-2: Schedule of assessments）。休薬後の 25(OH)D 濃度変化についての補足資料を今回要求していますが、この知見で休薬後変化があるなら記述する方が良いでしょう。

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

松井専門委員：
（【補足資料（４）】の事項１．について）

休薬後の変化は、申請者の回答のように Kunz ら（2016）の知見【追 3-d】で良いと思います。
ただし、
表 6 消失期間における 25(OH)D_3 パラメータ
測定終了時（12 か月後）濃度増加量（開始前比較）（nmol/L（ng/mL））
これは正しいでしょうか？ご確認ください。（6 か月投与後に 6 か月休薬ですね）
【補足資料（４）】の事項１．の【DSM 回答】では「最終的に試験終了時（摂取終了後 182 日目）における 25(OH)D_3 摂取各群の血中 25(OH)D_3 濃度は、各群のベースライン値と同程度であり、」となっています。

事務局より：
「測定終了時（12 か月後）濃度増加量（開始前比較）（nmol/L（ng/mL））」を「測定終了時（12 か月後）濃度（nmol/L（ng/mL））」に修正しました。

松井専門委員：
確認しました。

頭金専門参考人：
Kunz ら（2016）【追 3-d】の試験の吸収に関する情報として、以下の要点も記載してはいかがでしょうか？
１．血中 25(OH)D_3 濃度は 25(OH)D_3 摂取量に応じて増加し、ビタミン D_3 20 μg/日摂取群より大きな増加を示した。
２．被験物質の摂取終了直後から血中濃度は著しく減少し、摂取量が多いほど減少の割合も大きかった。
３．摂取終了後 182 日目における血中 25(OH)D_3 濃度は、各群のベースライン値と同程度であった。

事務局より：
頭金専門参考人のご意見の２．及び３．について、表 6 の後ろに追記しました。

松井専門委員：
確認しました。同意します。

1

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
第 11 回 WG において、ヒトにおける知見のうち、複数の用量設定で 25(OH)D_3 が投与さ

れている試験の体内動態に係る事項については、血中 25(OH)D_3 濃度の上昇に飽和が起こるかどうかを確認する観点から体内動態（吸収）の項にも記載することとされたため、以下⑥～⑨を追加作成しました。
　また、25(OH)D_3の代謝物である 1α,25$(OH)_2D_3$等の挙動について情報がある試験についても１．体内動態に記載することとされ、
・25(OH)D_3 の用量が複数設定である【55、50】【追 3-d】、【52】は（１）吸収の項に「吸収・代謝」として
・25(OH)D_3 の用量が単用量の【43】【44】【56】【51】は（４）代謝の項に「吸収・代謝」として
記載しています。

1
2　**⑦　吸収・代謝（ヒト）(Barger-Lux ら（1998))**
3　　健常人（男性（平均 28±4 歳）116 名）を対象に、表 7 のような摂取群を設
4　定し、ビタミン D_3 を 8 週間、25(OH)D_3 を 4 週間、又は 1α,25$(OH)_2D_3$ を 2 週
5　間、カプセルで摂取させる比較試験が実施されている。
6　　その結果、血清中のビタミン D_3、25(OH)D–及び 1,25$(OH)_2$D の濃度の変化
7　量は表 7 のとおりであった。（参照55）【52】
8
9　**表 7　血清中のビタミン D_3、25(OH)D–及び 1,25$(OH)_2$D の濃度変化量**[注1]

摂取群		ビタミン D_3（nmol/L（ng/mL））[13]		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	摂取量（μg/day）	被験者数	変化量	被験者数	変化量	被験者数	変化量
ビタミン D_3	25	13	+12.8*（+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）

[13] 血中（血清中又は血漿中）ビタミン D_3 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 D_3 の分子量 384.64 を用いて ng/mL に換算し、併記した（以下同じ）。

$1,25(OH)_2D_3$	0.5	5	0.0 (0.0)	12	-6.7 (-2.7)	12	+10.2* (+4.2)
	1	4	-2.0 (-0.8)	13	-3.3 (-1.3)	13	+46.1* (+19.2)
	2	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平均値を示した。

注２）ビタミン D_3 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。

[第 15 回 WG の記載]
松井専門委員：
この知見では投与期前の全被験者の血清中ビタミン D_3, 25(OH)D、$1,25(OH)_2D$ 濃度が記載されていると思います。投与群別のデータはないようですが、少なくとも全被験者の投与期前の血清中濃度を示した方が良いと思います。

事務局より：
表中に、投与前の血清中濃度を追記しました。

[第 16 回 WG の記載]
松井専門委員：
ビタミン D 濃度も（25(OH)D、$1,25(OH)_2D$ 濃度に）揃えて ng/mL に換算した値を併記した方が良いと思います。
以下同です。

事務局より：
ビタミン D 濃度について、ng/mL に換算した値を併記する予定です。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
ビタミン D 濃度について、ng/mL に換算した値を併記しました。

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 D_3（20 µg/日）又は $25(OH)D_3$（7 µg/日又は 20 µg/日）を 1 日 1 回、10 週間、カプセルで経口投与して血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 8 のとおりであった。（参照56）【54】

表 8 血清 25(OH)D 濃度の変動[注1]（平均値±標準偏差）

試験群（摂取量）	被験者数	血清 25(OH)D 濃度（nmol/L（ng/mL））		
		試験開始前	試験 5 週目	試験 10 週目

プラセボ	16（男性/女性：6/10）	42.7±12.6 （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 D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（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 か月目及び 12 か月目に血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為割付け並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 9 のとおりであった。（参照57）【53】

表 9 ビタミン D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3 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 か月目	試験 12 か月目
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 D_3 を 20 μg/日又は 25(OH)D_3 を 5、10 及び 15 μg/日の用量でそれぞれ 24 週間、カプセルで経口摂取させ、血清 25(OH)D_3 及

び代謝物 $1,25(OH)_2D_3$ 及び $24,25(OH)_2D_3$ 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 濃度及び代謝物 $1,25(OH)_2D_3$ 並びに $24,25(OH)_2D_3$ 濃度の変動は表 10 及び表 11 のとおりであった。（参照58）【追２　1-③】

表 10　ビタミン D_3 又は $25(OH)D_3$ 反復投与における血清 $25(OH)D_3$ 濃度

試験群（投与量）	被験者数	血清 25(OH)D 濃度（nmol/L（ng/mL））	
		試験開始前	試験終了時[注]
ビタミン D_3（20 μg/日）	14	37.7± 7.0 （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］）

表 11　ビタミン D_3 又は $25(OH)D_3$ 反復投与における血清 $1,25(OH)_2D_3$ 及び血清 $24,25(OH)_2D_3$ 濃度

試験群（投与量）	血清 $1,25(OH)_2D_3$ 濃度（pmol/L（pg/mL））		血清 $24,25(OH)_2D_3$ 濃度（nmol/L（ng/mL））[14]	
	試験開始前	試験終了時[注]	試験開始前	試験終了時[注]
ビタミン D_3（20 μg/日）	79.3 ± 17.2*※ （33.0± 7.2）	92.4［81.1～103.7］ （38.5［34.1～ 43.2］）	5.5±2.1 （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。

[14] 血中（血清中又は血漿中）$24,25(OH)_2D_3$ 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、$24,25(OH)_2D_3$ の分子量 416.64 を用いて ng/mL に換算し、併記した。

※※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)D_3 濃度は、全ての投与群で投与 1 か月において試験開始前と比較して有意に高かった。その後も 25(OH)D_3 の 5 μg 投与群を除いて 25(OH)D_3 濃度は増加し、投与試験終了時には、25(OH)D_3 の 10 及び 15 μg 投与群の血清 25(OH)D_3 濃度はビタミン D_3 20 μg 投与群よりも高値であった。1,25$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ 濃度は全ての投与群で増加し、25(OH)D_3 値との間に関連が認められた（R^2=0.83）。

[第 16 回 WG の記載]
松井専門委員：
24,25$(OH)_2D_3$ 濃度も ng/mL に要換算？

事務局より：
24,25$(OH)_2D_3$ 濃度について、ng/mL に換算した値を併記する予定です。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
24,25$(OH)_2D_3$ 濃度について、ng/mL に換算した値を併記しました。

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 D_2 及びビタミン D_3）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)D_3 の経口摂取も考慮すべきとして、経口ビタミン D_3 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 D_3 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 D_3 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)D_3 については、放射性標識 25(OH)D_3–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)D_3 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)D_3 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 D_3 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)D_3

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、25(OH)D_3 の血漿レベルのビタミン D_3 と比較したより迅速で高いピーク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 D_3 と同様の低投与量の 25(OH)D_3–を比較したデータのみを使用すると、経口 25(OH)D_3–は経口ビタミン D_3 よりも 2～5 倍強力である（全 9 つの無作為割付け比較試験（RCT）の平均は約 3.2）。例えば、25 μg/日以下の投与量を使用した場合、血清 25(OH)D は、1 μg のビタミン D_3 毎に 1.5±0.9 nmol/L（0.6±0.4 ng/mL）増加したが、経口 25(OH)D_3 では 4.8±1.2 nmol/L（1.9±0.5 ng/mL）であった。より高いビタミン D_3 投与量（>2000 IU/日）が使用される場合については、25(OH)D_3 の効力は、より明らかに高く、ビタミン D_3 の大量経口投与を使用した Barger-Lux ら（1998）の研究では、ビタミン D_3 の投与量（10～50,000 IU/日）を最高用量の 25(OH)D_3（50 μg（2000 IU）/日）と比較した場合、経口 25(OH)D_3 はビタミン D_3 経口投与の 7～8 倍効果があった。ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D_3 の–25(OH)D への変換割合が低くなることは、ビタミン D_3 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 D_3 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、用量反応曲線は、ビタミン D_3 の高用量では効力が低下する。ビタミン–D_3 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、Δ25(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)D_3 の経口摂取後の Δ25(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、

- 経口 25(OH)D_3 は、経口ビタミン D_3 と比較して血清 25(OH)D をより迅速に増加させる。
- 経口 25(OH)D_3 はビタミン D_3 よりも強力であるため、必要な投与量は少ない。
- 経口 25(OH)D_3 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)D_3 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描くという利点もある。（ベースライン血清–25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3 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 D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D_3 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】

1

[第 15 回 WG の記載]
松井専門委員：
Quesada-Gomez ら（2018）【追２　1-⑤】も記載すべきです。総説ですので入れる場所は要検討です。

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

2

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
Quesada-Gomez ら（2018）【追２ 1-⑤】について追記しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：
「より高いビタミン D_3 投与量（>2000 IU/日）が使用される場合、ビタミン D の 8 分子のうち約 1 分子だけが最終的に血清中に 25(OH)D として検出される。25(OH)D_3 の効力は、ビタミン D_3 の大量経口投与を使用した研究では明らかに高く、5.5（Navarro-Valverde ら（2016）から 7～8（Meyer ら（2015）、Vaes ら（2017）及び 9～12 倍（Barger-Lux ら（1998））であった。」は原著通りですが、おかしいと思います確認してください。

事務局より：
原著を確認して修正しました。

石見専門委員：
（⑪の 1 段落目）ビタミン D 状態　→　ビタミン D の栄養状態

事務局より：
ご意見のとおり修正しました。

松井専門委員：
「さらに、25(OH)D_3 の断続的な摂取は、断続的な経口ビタミン D_3 後のより大きな変動と比較して、かなり安定した血清 25(OH)D をもたらす。」
ここはまとめです。
上記に具体的な記載がありません。

事務局より：
ご指摘の記載は削除しました。

3

松井専門委員：
（【補足資料（４）】の事項２．について）
「１）「ベースライン値が高ければ、25(OH)D_3 のビタミン D_3 に対する相対効力はより大きくなる」事象については、Quesada-Gomez らの見解に同意する。」
「３） １）及び２）より、血中 25(OH)D_3 が充足していない人（24 ng/mL（60 nmol/L）以下）での相対効力は概ね 3 倍であるが、25(OH)D_3 濃度が充足しているヒトを含む比較的充足している人（24 ng/mL（60 nmol/L）以上）

を比較した場合、25(OH)D_3 のビタミン D に対する相対効力は 3 倍より大きくなると考えられる。」

との見解になっていますので、評価書案を修正する必要はないと思います。

なお、申請者は「相対効力（25(OH)D_3 摂取群／ビタミン D_3 摂取群）は 5.02」としていますが、これには問題があると考えます。

1）異なる投与量のビタミンDと25(OH)D_3の試験を相対効力解析（ベースライン25(OH)D_3濃度を従属変数、血中25(OH)D_3 増加を独立変数とした単帰分析）に取り込むため、Quesada-Gomezらの解析では、「corrected for the daily (or equivalent daily dose when given intermittently) dose」としています。すなわち、投与量は相対活性に影響しないことが前提です。

しかし、「ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D_3 の 25(OH)D への変換割合が低くなる（⑪Quesada-Gomez ら（2018）の項の４段落目）」としています。

申請者はビタミン D_3 または 25(OH)D_3 を 20 μg/日投与した Kunz らのデータ【追　3-d】を用いて解析していますが、このように経口投与量と相対効力との関連があるので、申請者の示すように、ビタミン D 充足時の相対効力を投与量を考慮せず回帰式から一定の 5.02 とすることは問題です。

なお、この点を、Gomez らの知見の集約（⑪Quesada-Gomez ら（2018）の項の５段落目）や（８）体内動態のまとめで留意事項として記述しても良いでしょう。

2）「ヒト（血中 25(OH)D3 濃度が 30 ng/mL（75 nmol/L）以上）のみを対象として摂取が行われた知見は確認出来なかった」との記述があります。

Kunz らのデータを基にしたとの記述がありますが、申請者の図では、ビタミン D 投与群、25(OH)D3 投与群では 25(OH)D3 濃度ベースラインが約 75,82 nmol/L 程度のものもあります。Kunz らの知見に関する２.（１）「②　ビタミン D_3 を対照とした比較試験」ｅ. での記述では、

・選択基準（白人、BMI：20～32 kg/m^2）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。

・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。

となっており、矛盾しています。

事務局より：

ご意見の１）について、⑪Quesada-Gomez ら（2018）の項に「・ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D_3 の 25(OH)D への変換割合が低くなる。」を追記しました。

ご意見の２）については、２.（１）②ｅ. でご検討をお願いします。

松井専門委員：
確認しました。
以前からの議論の確認ですが、相対効力が得られれば、食事摂取基準のビタミン D_3 の UL から 25(OH)D_3（25(OH)D_3+D_3）の UL を推計することが可能となります。この点も考慮し、
1．（8）体内動態のまとめや、Ⅲ．4．一日摂取量の推計等のまとめ（（3）ビタミン D_3 の摂取量の 25(OH)D_3 の摂取量への換算）、Ⅳ. 食品健康影響評価で「ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D_3 の 25(OH)D への変換割合が低くなる。」ことを記述すべきかをご審議ください。

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[15]（参照60）【s47】が 30 ng/mL 未満、29 名）を対象に、25(OH)D_3 を 448 µg 単回静脈内投与する群、及び 25(OH)D_3 の徐放製剤[16]450 µg 又は 900 µg を空腹時に単回経口投与（90 µg/カプセルを 5 又は 10 カプセル投与）する群を設定し、血清 25(OH)D 濃度及び代謝物の濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の T_{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 ng/mL であった。

血清 1α,25(OH)$_2D_3$ 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(OH)$_2D_3$ 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）~~②~~③）の結果も踏まえ、25(OH)D_3 の静脈内投与によって血清 25(OH)D 濃度が急激に増加し、血清 1α,25(OH)$_2D_3$ 濃度も増加したが、このために CYP24A1 及び線

[15] 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。
[16] 12 時間以上の徐放期間を確認したとされている。

維芽細胞増殖因子（FGF）23 が誘導されるため、1α,25(OH)$_2$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）【追 2-a】

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）~~に~~を対象として、~~25(OH)D$_3$ を単回静脈内投与（448 μg）する群及び~~ 25(OH)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(OH)D$_3$ を単回静脈内投与（448 μg）する群を設定し、~~又はして~~ 25(OH)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(OH)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）【追 1-a-⑩（p20～）】

表 12　25(OH)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±39.39	133.65±20.793
Tmax（時間）	21.00	0.167
$t_{1/2}$（日）	11.28±8.96	11.00±3.43

注）摂取前の血清 25(OH)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±SD。

＜第 2 相試験（患者が対象）＞

CKD ステージ 3～4 の SHPT 患者（性別及び年齢不明、各群 12～29 名）に 25(OH)D$_3$ 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）【追 1-a-⑩（p22～第 II 相試験（CTAP101-CL-2008））】

表 13　25(OH)D$_3$ 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
$AUC_{0\text{-}6wk}$（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)D$_3$ 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)D_3 徐放製剤投与群 285 名）を対象に、プラセボ又は 25(OH)D_3、30～60 μg を 1 回/日、就寝時に 26 週間経口投与する無作為割り付け二重盲検並行群間比較試験が実施されている（第 3 相試験）。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値について、25(OH)D_3 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）【追 1-a-④ p15、追 1-a-⑥ p47、54】

上記の第 2 相試験及び第 3 相試験の結果を用いた母集団薬物動態解析の結果、CKD 患者における血清 25(OH)D_3 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)D_3 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）【追 1-a-③ 12.3 Pharmacokinetics；追 1-a-④ p7】

ｃ．吸収（腎臓移植を受けた患者）（Barros ら（2016））

腎臓移植を受けた患者（18 歳以上、男女、168 名）に 25(OH)D_3 液剤を 266 μg/月（平均 55.5 歳、男性 42 名、女性 30 名）又は 266 μg/2 週（平均 57.3 歳、男性 67 名、女性 29 名）6 か月間経口摂取させて投与前後の血清 25(OH)D 値を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値は、25(OH)D_3 266 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)D_3 266 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 濃度上昇程度の関連は認められなかった。（参照64）【追 2-b】

⑬ 吸収（総説~~（評価書）~~）（EFSA FEEDAP（2005））

25(OH)D_3はビタミンDの通常の代謝物であり、食事中の25(OH)D_3は体内で生成される25(OH)D_3と同様に代謝されると考えられる。ヒト又は動物における複数の研究によれば、ビタミンDは主にリンパに吸収されるが、より極性の高い25(OH)D_3は、生理学的濃度の範囲においては、空腸から門脈へより迅速かつ効率的に吸収される（Thompsonら（1966）、Blomstrand及びForsgren（1976）、Sitrinら（1982）、Maislos及びShany（1987））。ビタミンD摂取量

の増加（25及び100 μg）により、用量依存的に血清25(OH)D_3濃度は増加したが、いずれの用量においても2～3か月後に血清25(OH)D_3濃度は定常状態に達した（Viethら（2001））。血清25(OH)D_3濃度は、吸収及びビタミンDからの生成並びに排泄のバランスに依存しており、ビタミンDの摂取量に変動があっても（1日当たり25～250 μg）、75～200 nmol/L（30～80.1 ng/mL）の範囲で維持されている。このことから、体内の恒常性を維持するための機構が存在し、血清25(OH)D_3濃度を調整していることが示唆される。（参照45）【47】

⑭ **吸収・分布（総説）（食品添加物公定書解説書　第 9 版（2019））**

ビタミン D_3 は小腸から速やかに吸収され、その際デオキシコール酸の存在が必要となる。肝機能の低下により吸収が損なわれ、消化管の機能低下によって吸収が悪くなる。吸収されたビタミン D_3 は α-グロブリン[17]と結合して体内を循環し、19～25 時間の半減期で血液中から消失するが、ラットの脂肪組織には 6 か月以上も蓄積される。（参照65）【s32】

事務局より：
食品添加物公定書解説書　第 9 版（2019）【s32】では、「吸収されたビタミン D_3 はα-グロブリンと結合して・・・」と記載されていますが、ここの「α-グロブリン」は、今日では「DBP」とすべき旨のご意見をいただいております。
この【s32】の評価書への記載の要否等についてご確認ください。

松井専門委員：
α-グロブリンはいくつかのタンパク質から構成される画分です。DBP はα-グロブリンに属します。α-グロブリンの表記はここだけだと思います。理解を妨げないため、脚注でこの旨を記載した方が良いでしょう。

事務局より：
ご意見を踏まえ、α-グロブリンに脚注を付しました。

松井専門委員：
確認しました。

~~⑮ 吸収・分布（総説）（ビタミン総合事典（2011））~~

~~小腸から吸収された食物由来のビタミン D_3 は、特異的結合タンパク質であるビタミン D 結合タンパク質（DBP）に結合して、肝臓に運ばれる。~~

~~通常、血液中の 25(OH)D_3 濃度（20～60 nM：8～24 ng/mL）は、1α,25(OH)$_2D_3$ 濃度（40～120 pM：16.7～50.0 pg/mL）の 500 倍である。（参~~

[17] DBP はα-グロブリンに属するタンパク質である。

~~照66)【s18】~~

事務局より：
ビタミン総合事典（2011）【s18】が全面改訂されたビタミン・バイオファクター事典（2021）【s37】が出版されました。【s37】について（３）代謝の項に記載したため、上記⑮の【s18】を削除しました。

松井専門委員：
ご提案通り削除で良いと思います。
（５）生理作用①にｃ．生理作用（ビタミン総合事典（2011））がまだ残っていますが＜参照＞で削除されていますので、復活してください。
また、＜参照＞でビタミンの事典【1】が残っています。こちらは削除なのでは？

事務局より：
ビタミン総合事典（2011）【s18】を＜参照＞から削除してしまいましたので、改めて＜参照＞に記載しました。
ビタミンの事典（1996）【1】については、（３）代謝⑤の項の脚注で引用しているため、引き続き＜参照＞に掲載しています。

⑯ **吸収（総説~~（評価書）~~）（IOM（2011））**

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

小腸から吸収されたビタミンDは、主にリンパ行性に全身に循環するキロミクロンに取り込まれて運ばれるが、一部は DBP と結合して門脈系を通して肝臓に直接運ばれる。（参照 36）【31】

⑰ **吸収（総説~~（評価書）~~）（EFSA NDA パネル（2016））**

食物中のビタミンDは、主に遠位小腸から、ビタミンD_2及びD_3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67）【s16】

⑱ 吸収（総説~~（評価書）~~）（EFSA NDA パネル（2018））

正期産児を対象とした試験では、口腔胃管によって供給されたビタミン D_2 は、生後 1 日又は 10 日以上の乳児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)$_2$D 又は 24,25(OH)$_2$D 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）【追 5-g】

［第 11 回 WG 時の記載］
事務局より：
次の⑭Rayaldee 医薬品添付文書（2016）、⑮FDA CDER（2016）は医薬品の添付文書及び審査報告書を参照した記述です。徐放製剤を用いた試験成績が含まれますが、評価書に記載するか、記載した場合の扱いについてご検討ください。（下記は記載する場合の案です）

伊吹専門委員：
記載する場合、徐放カプセルの胃腸内での放出速度などの基本情報が分かっていれば書いた方がいいと思います。

松井専門委員：
25(OH)D とビタミン D_3 の動態の相違を示す知見は重要ですが、以下は単回投与ですので、基本的には動態で掲載する必要はないと思います。
ただし、糖尿病患者では半減期が長い⑭、年齢、性、人種、体重、糖尿病の状態、eGFR は動態に有意な影響を与えなかった⑮、は下位集団における影響を言及する上で使えるかもしれません。

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

事務局より：
　腎疾患を有するヒトについての参考資料として、次のような事項は記載し、他の知見は削除することでよろしいでしょうか。（削除部分を網掛け）
・健康なヒト（単回投与）及び患者（反復投与）での半減期
　【第 I 相試験（CTAP101-CL-1011）】
　【第 II 相試験（CTAP101-CL-2008）】
・年齢、性別、人種及び CKD のステージ（3 又は 4）が 25(OH)D 濃度に有意な影響を与えなかったこと
　【第 II 相試験（CTAP101-CL-2008）】（重複）

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

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

⑲　吸収（審査報告書）（FDA CDER（2016））

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
　第 11 回 WG において、患者を対象とした試験については、患者を対象としたことがはっきり分かるように評価書に記載することとされたため、⑩吸収（腎疾患患者）に集約しました。
　また、第 11 回 WG において、FDA の審査報告書に記載の非臨床試験の結果は、食品健康影響評価に必要であれば評価書に記載することとされました。評価に特に必要でない場合は、下記の非臨床試験の結果は削除予定です。

事務局より：
　下記の非臨床試験の結果について、評価書への記載の要否の確認をお願いします。

頭金専門参考人：
　毒性試験で用いている動物種はラットとウサギになるので、イヌを用いた試験等は不要と思います。

松井専門委員：
　確認しました。同意します。

　動物を対象に、毒性試験における 25(OH)D_3 の血中動態を測定する以下のような試験が実施されたとされている。（参照68）【追 1-a-⑧】

［イヌを用いた試験］
　ビーグル犬（3 頭/群）に 25(OH)D_3 の徐放製剤（25、50、100 μg/kg 体重）

を単回経口投与して、そのほかの投与形態（速放製剤 50 μg/kg 体重経口又は静脈内投与（50 μg/kg 体重）と血中動態を比較評価する試験が実施されている。

その結果、徐放製剤の AUC は、25 μg/kg 体重群と 50 μg/kg 体重群との間では用量に伴って増加したが、50 μg/kg 体重群と 100 μg/kg 体重群との間では増加は認められなかった。また、同用量（50 μg/kg 体重）での投与形態の違いによる比較では、静脈内投与群、速放製剤投与群、徐放製剤投与群の順にばく露量は小さくなり、Tmax は、徐放製剤群で投与後 8 時間、速放製剤群で投与後 4 時間、静脈内投与群で投与後 0.25 時間であった。【追 1-a-⑧（p27～）】

［マウスを用いた試験］

CD-1 マウス（雄、匹数不明）に 25(OH)D_3 を単回、経口投与（100 μg/kg 体重）、皮下投与（100 μg/kg 体重）又は静脈内投与（100 μg/kg 体重）する試験が実施されている。

その結果、25(OH)D_3 血中濃度の Tmax は、全ての群において投与後 4 時間であった。また、AUC は、静脈内投与群、皮下投与群、経口投与群の順に小さくなった。【追 1-a-⑧（p28～）】

［ブタを用いた試験］

ブタ（Yucatan Swine、雄、3 頭/群）に 25(OH)D_3 を経口投与（速放製剤又は徐放製剤。投与量不明）する試験が実施されている。

その結果、いずれの剤形でも血清 25(OH)D_3 濃度の上昇が認められたが、徐放製剤では速放製剤と比べ、血中濃度の上昇が遅延し、相対的バイオアベイラビリティは小さくなった。【追 1-a-⑧（p30～）】

［イヌを用いた試験］

ビーグル犬（雄、3 頭/群）に 25(OH)D_3 を 14 日間経口投与（速放製剤（3.0 μg/kg 体重/日）又は徐放製剤 RAYALDEE（1.5、3.0、4.5 μg/kg 体重/日））する試験が実施されている。なお、3.0 μg/kg 体重/日徐放製剤投与群では、連日投与及び隔日投与（3 回/週）が実施されている。

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

（２）分布

①　分布（ヒト）（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/m^2 以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m^2 以上、439 名）を

対象に、食事療法群（118 名）[18]、運動療法群（117 名）[19]、食事療法及び運動療法群（117 名）[20]、非介入群（対照群；87 名）[21]に無作為に割付け、減量のための介入（食事療法又は運動療法）を 1 年間行い、血清 25(OH)D 濃度が測定されている。

その結果、試験群ごとの血清 25(OH)D 濃度変化に有意差は認められなかったが、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69）【s24】

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 D_3（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 D_3 摂取群 18 名）の血清 25(OH)D_3 濃度及び腹部の皮下脂肪組織中のビタミン D_3 並びに 25(OH)D_3 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70）【s23】

表 14　試験開始前の血清 25(OH)D_3 濃度、終了時の血清 25(OH)D_3 濃度及び脂肪組織中のビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 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。

[第 15 回 WG の記載]
松井専門委員：

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

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

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

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

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

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
第 15 回 WG における、本試験の対象者から糖尿病の方は除かれているとのご指摘を踏まえ修正しましたので、ご確認をお願いします。

③ 分布（総説）（Jones（2008））

腸管から吸収されたビタミン D は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 の親和性は比較的低く、1×10^{-5}～1×10^{-7} mol/L と推計される。一方 25(OH)D_3 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)D_3 の半減期は 15 日となる。また 1α,25(OH)$_2D_3$ 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71）【48】

[第 15 回 WG の記載]
松井専門委員：
Jones（2008）の総説にビタミン D_3 や 25(OH)D_3 の半減期が記述されています。そこで引用されている原著があってもよいでしょう。もし、ビタミン D_3 投与や 25(OH)D_3 投与終了後の血中 25(OH)D_3 濃度低下のカイネティクのデータがあるとより良いです。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
Jones（2008）の総説【48】で引用している文献（原著）が補足資料（令和３年８月２５日付け）として提出されましたので確認したところ、概要以下のとおりです。評価書に記載すべき事項、修正すべき点はございますでしょうか。
① Haddad 及び Walgate（1976）【追５　資 48 の文献 9】：ヒト血漿中の 25(OH)D_3 輸送。25(OH)D_3 結合タンパク、親和性の高いものを分離した、との内容。
Haddad（1971）、Haddad（1973）を引用文献として挙げ、「通常のヒト DBP における 25(OH)D_3 の親和性は 5×10^{-8} mol/L」としている（これ以上の特段の情報なし）。
② Kawakami ら（1979）【追５　資 48 の文献 10】：ヒトの血漿 21 検体（3 つの遺伝的タイプ）について DBP とビタミン D_3、25(OH)D_3、1,25(OH)$_2$D の親和性を見ている。
Jones（2008）【48】では、「25(OH)D_3 の親和性は 5×10^{-8} mol/L」と記載されているが、Kawakami ら（1979）では「$1.5\sim1.8\times10^{-8}$ mol/L」との旨、記載されている。
なお、Kawakami ら（1979）は、1,25(OH)$_2$D の親和性は $0.9\sim1.3\times10^{-7}$ mol/L と記載しており、これは、Jones（2008）【48】の 1,25(OH)$_2$D の親和性に関する数値と合致して

いる。
③ Jones ら（2007）【追５　資 48 の文献 13】：結合親和性についてほとんど記載なし
Jones（2008）【48】では、「1α,25(OH)$_2$D$_3$ の親和性は 2×10^{-7} mol/L」と記載しているが、Jones ら（2007）では当該数値の記載はなく「Furthermore, circulating 25(OH)D$_2$ and 25(OH)D$_3$ also bind to mammalian DBPs with similar affinity[39,40]」として引用文献（Jones ら（1980）、Preece ら（1974））のみ示している。
④ Levine ら（1985）【追５　資 48 の文献 14】：1α,25(OH)$_2$D$_3$ を用量を振って正常ヒトに単回あるいは反復経口投与して動態と生物学的影響を検査した。その結果、0.5 μg、1 μg 実験的投与後の血清中濃度のピークは 4～8 時間後、半減期はさらにその後 3.5 時間としている。（Jones（2008）【48】は、「半減期は 10～20 時間」との記載である。）
⑤ Fakih ら（2007）【追５　資 48 の文献 15】：抗がん剤服用患者に 1α,25(OH)$_2$D$_3$ を 10～96 μg 静注したのちの動態について評価した結果、$T_{1/2}$ は 11.6～20.9 時間とされている。（Jones（2008）【48】で記載の「半減期は 10～20 時間」の根拠ではないかと思われます。）
⑥ Mawer ら（1971）【追５　資 48 の文献 11】：腸の手術などでビタミン D が不足しているヒトとビタミン D 処置されているヒトに放射活性ビタミン D を静脈注射して動態を評価した結果、短期的ピークの半減期は 2 相あり 0.596 日及び 3.680 日であったとしている。（Jones（2008）【48】は、「血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間」と記載している。）
⑦ Jones ら（2007）【追５　資 48 の文献 13】：25(OH)D$_3$ の最近の議論として正常値について、「生理学的な血液中 25(OH)D 濃度は 25～200 nmol/L（10～80.1 ng/mL）」との内容の記載がある。

④ 分布（総説~~（評価書）~~）（EFSA NDA パネル（2016））

血漿中の DBP により、皮膚で合成されたビタミン D は貯蔵組織又は肝臓へ輸送される（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)$_2$D$_3$ 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)$_2$D$_3$ 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)$_2$D は骨、小腸、腎臓、膵臓、脳及び皮膚といった種々の組織に DBP により運ばれ、取り込まれて細胞内でビタミン D 受容体（VDR）と結合する（Gropper ら（2009））。25(OH)D の血中からの取込みにはタンパク質との結合が関与していると考えられている（Mawer ら（1972））。

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

脂肪組織はビタミン D の主要な貯蔵組織であり（Blum ら（2008））、脂肪細胞内の脂肪滴にビタミン D_3 及びその代謝物（$25(OH)D_3$ 及び $1\alpha,25(OH)_2D_3$）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 67）【s16】

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、$25(OH)D_3$ 製剤を 90 日間混餌投与（$25(OH)D_3$ として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日）[22]する試験が実施され、投与~~試験~~期間中及び投与終了 4 週間後に血漿 $25(OH)D_3$ 及びビタミン D_3 濃度が測定されている。

~~その結果、~~各群の血漿 $25(OH)D_3$ 及びビタミン D_3 濃度の経時変化を~~は~~表 15-1 及び表 15-2 ~~のとおりであった~~に示す。

投与前の血漿 $25(OH)D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 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。

$25(OH)D_3$ 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/日以上の用量ではピークは雄で約 350～430 nmol/L（140～172 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 $25(OH)D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 濃度がわずかな減少をもたらすという兆候もみられる。例えば、180 µg/kg 体重/日群の雄の 13 週間後の血漿 $25(OH)D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 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 D_3 濃度の投与前値は雌雄で差がなかった。

$25(OH)D_3$ の投与は血漿中ビタミン D_3 レベルに影響を与え、血漿中ビタミン D_3 レベルは、雌雄ともに $25(OH)D_3$ 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 D_3 レベルは回復した。（非公表）【62】

[22] 基礎餌中のビタミン D の量は不明。試験期間中に分析された基礎餌中の $25(OH)D_3$ は 16.8 µg/kg。

表 15-1　血漿 25(OH)D_3 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)

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 D_3 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)

1

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
ビタミン D_3 濃度について、ng/mL に換算した値を併記しました。

2

松井専門委員：
（【補足資料（４）】の事項１．について）
雄では、投与前と回復期では 25OHD_3 濃度に差はありません。雌では、control 群でも試験前と比べ回復期では 25OHD_3 濃度は低下していますが、回復期の 25OHD_3 濃度は 180 µg/kg bw/d 群では control 群よりも低いです。ご確認ください。
回復期は投与休止 28 日後となっていますので、多量の 25OHD_3 投与によって、25OHD_3 異化経路が促進されたためとも考えられますが、これらのデータだけでは分かりません。
また、申請者が示しているように、かなりの過剰投与ですので、通常のヒトに外挿しにくいと思います。
上記データはここで示されていますが、結果を本文で記述する方が良いと思います。少なくとも、表に有意差記号を付けてください。

事務局より：
ご意見を踏まえ、結果を本文中に追記し、表に有意差記号を付記しました。

松井専門委員：
確認しました。1 か所だけ、数値が少し違っていると思います。ご確認ください。

事務局より：
25(OH)D_3 投与時のピークの値を修正しました。

3

⑥ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

Wistar ラット（雄、8 匹）に[^{14}C]25(OH)D_3 又は[^{14}C]ビタミン D_3 を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、投与中毎日採血、最終投与後 24 時間に剖検し、血中及び主要な臓器及び組織における残留放射能濃度の測定が実施されている。

その結果認められた[^{14}C]-25(OH)D_3 及び[^{14}C]-ビタミン D_3 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)D_3 投与群では、血漿中に最も高く認められ、測定したいずれの臓器においても血漿及び全血よりも少なかった。一方ビタミン D_3 投与群では、腎臓と肝臓に多く認められた。と体[23]における残留放射能割合は 25(OH)D_3 投与群で 4.27%TAR（投与量に対する割合）、ビタミン D_3 投与群で 8.59%TAR 認められた。両群において血漿中の動態は同様であり、残留放射能濃度は投与前から投与 5 日間及び安楽死させるまで徐々に増加した。

試験実施者は、分布の違いは両物質の脂溶性の違いによるものとしている。（非公表）【追 3-c】

表 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））

	25(OH)D_3 投与群	ビタミン D_3 投与群
副腎	0.287	1.245
脳	0.029	0.064
精巣上体	0.227	0.367
腎臓周囲の脂肪組織	0.175	0.482
心臓	0.269	0.495
腎臓	0.420	2.326
肝臓	0.379	2.110
肺	0.414	0.824
筋肉	0.091	0.218
膵臓	0.165	0.653
前立腺	0.164	0.293
皮膚	0.226	0.401
脾臓	0.142	0.497
精巣	0.194	0.243
胸腺	0.134	0.464
血漿	1.483	1.282
全血	0.779	0.694

[23] 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

［第 11 回 WG 時の記載］
松井専門委員：
1）親油性（lipophilicity）の訳は脂溶性のほうが良い気がします。
2）（原著の） Table 1 と Table 2 で示されていますが、特に Carcass における量が多いです。Carcass に関する記述（蓄積は投与量の 4.27%と 8.59%）があった方がよいでしょう。
3）両物質の分布の差は「親油性」が原因とされていますが、これは「親油性」の差による代謝の違いに起因すると考えます。（キロミクロンでは 25(OH)D_3 は少なくビタミン D_3 は多い。→摂取したビタミン D_3 はキロミクロンから、筋肉や脂肪組織などリポタンパク質リパーゼ活性が高い組織に直接的に運ばれ一部蓄積され、残りが肝臓で 25(OH)D_3 に変換される。ビタミン D_3 由来または摂取した 25(OH)D_3 は直接肝臓に運ばれ、ビタミン D 結合タンパク質とともに血液中を輸送される。この試験で認められた Carcass での放射活性は投与量あたり 10%未満ですが、血中 25(OH)D_3 濃度を指標として「バイオアベイラビリティ」を比較する場合は、考慮する必要があると思います。

ヒトにおけるビタミン D_3 の脂肪組織蓄積に関連する知見があるとよいでしょう。ビタミン D_3 の補給によってヒトの脂肪組織における 25(OH)D_3 とビタミン D_3 濃度は上昇するが、ビタミン D_3 濃度は 25(OH)D_3 濃度の 55 倍とした論文(Didriksen ら（2015）【s23】や、体重コントロールによって血清 25(OH)D_3 濃度が上昇したとする論文（Mason ら（2011））【s24】があります。

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

Mason ら（2011）【s24】、Didriksen ら（2015）【s23】について、分布①及び②として案文を追記しています。ヒトにおけるビタミン D_3 の脂肪組織蓄積に関連する知見（s23、s24 で引用されている文献、これらの論文発表後の最新の知見）の提出を指定等要請者に依頼することでよろしいでしょうか。

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。

ａ．分布・代謝（ラット・評価要旨）（EMEA（1998）；（動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014）で引用））

ラット（系統、匹数等不明）に[^{3}H]25(OH)D_3 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$(OH)_2D_3$ といったより極性の高い代謝物も検出された。（参照72、44）【s21、26】

（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[24]1 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 D_3 60 µg 又は 25(OH)D_3 20 µg を 1 日 1 回、16 週間摂取させる無作為割付け並行群間比較試験が実施され、投与前及び投与終了時の血清中 25(OH)D 及び遊離型 25(OH)D 濃度並びに 1,25$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ 濃度は表 18 のとおりであった。（参照73）【51】

表 18　血清 25(OH)D（総濃度又は遊離型濃度）及び血清 1,25$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ 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$(OH)_2D_3$ 濃度（pg/mL）	51.8±14.2	66.8±13.9

注）数字は平均±SD

② 吸収・代謝（ヒト）（Peacock ら（2000））

ヒト（白人男女、60歳以上（男性平均年齢75.9歳、女性平均年齢73.7歳）、1 群 132-135 名）を対象にして、表 19 のような群を設定し、プラセボ又は 25(OH)D_3 を 1 日 3 回毎食時に、4 年間経口摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清 25(OH)D_3 濃度及び血清 1,25$(OH)_2$D 濃度が測定されている。

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）

[24] 25(OH)D_3 群の構成：White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名
ビタミン D_3 群の構成：White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

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)D_3 投与群の血清 25(OH)D_3 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)$_2$D 濃度について、試験終了時に群間に有意な差は認められなかった。両群ともに、投与前に比べ減少傾向が認められた。（参照74）【56】

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 D_3 又は 25(OH)D_3 10 μg を毎朝食後に 1 回、112 日間、経口摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D_3 濃度及び 1,25(OH)$_2$D 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)$_2$D 濃度の変動は、表 21 のとおりであった。（非公表、参照 1）【43】【概要書】

表 21 ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25(OH)$_2$D 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 D_3 群 10.9 μg/日、25(OH)D_3 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)D_3 10 μg を、毎朝食後に 1 回、112 日間摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D_3 濃度及び血中 1α,25(OH)$_2$D 濃度が測定されている。

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)$_2$D 濃度の変動は、表 22 のとおりであった。（非公表、参照 1）【44】【概要書】

表 22 25(OH)D_3 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25(OH)$_2$D 血中濃度[注 1]

摂取群（被験者数）		25(OH)D（ng/mL）		1α,25(OH)$_2$D（pg/mL）	
供与物質	25(OH)D_3 摂取量（μg/日）	投与前	投与終了後	投与前	投与終了後
プラセボ（105 名）	0	19.5±5.2	約 23	54.30±14.06	60.27±15.49[a]
25(OH)D_3（110 名）	10	19.6±5.5	約 46[#]	54.14±18.12	74.18±23.92[ab]

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)D_3 群 4.27 μg/日

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

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

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

⑤ 代謝（総説）（ビタミン・バイオファクター事典（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 D_3 となる。プレビタミン D_3 の体温による熱異性化反応により生成するビタミン D_3 [25]（参照 75）【1】は、DBP と結合して体内を輸送される。

25 紫外線照射量の増加に伴い皮膚にメラニン色素帯が形成されるため、ビタミン D_3 の生成量は一定量で飽和に達する。

皮膚で生成したビタミン D_3 や、小腸から吸収された食物由来のビタミン D_3 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、いずれも静脈を通って全身に運ばれるが、血中の特異的結合タンパク質である DBP に結合して肝臓に運ばれ 25 位が水酸化され、次に腎臓[26]（参照 75）【1】で 1α 位が水酸化され、活性型ビタミン D_3 と呼ばれる $1\alpha,25(OH)_2D_3$ が生じる。

通常 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ の血中濃度は–40～120 pmol/L（17～50 pg/mL）で、$25(OH)D_3$ の血中濃度（20～60 nmol/L（8～24 ng/mL））の約–500 分の 1 である。また、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ の血中半減期は約 1 日であるが、$25(OH)D_3$ の血中半減期は約 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、エンドサイトーシスにより $25(OH)D_3$ を取り込み、$25(OH)D_3$ は CYP27B1 により $1\alpha,25(OH)_2D_3$ に変換されることが知られている。ビタミン D_3 及びその代謝物は 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。

ビタミン D の代謝にかかわるシトクロム P450 のうち CYP27A1、CYP27B1 と CYP24A1 はミトコンドリア型で、CYP2R1 はミクロソーム型である。[27]（参照76）【s36】

事務局より： 第 17 回 WG のご議論を踏まえ、CYP27A1、CYP27B1、CYP24A 及び CYP2R1 が触媒する水酸化反応には、鉄、ビタミン B_2 及びナイアシンが必要である旨を追記しました。

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 位を水酸化し、ビタミン D_3 から $1\alpha,25(OH)_2D_3$ を生成することができるが、その活性は低く、1α 位水酸化酵素として生理的に意味があるのは CYP27B1 である。

CYP2R1 は、肝臓のミクロソーム型のビタミン D_3 25 位水酸化酵素である。ヒトの CYP2Rl 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 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。

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ホルモン（PTH）が分泌され、CYP27B1 遺伝子の転写誘導が起こり、

[26] 肝臓で生成した 25(OH)D は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれる。

[27] これらの酵素が触媒する水酸化反応には、鉄、ビタミン B_2 及びナイアシンといった補欠分子属が必要である。

1α,25(OH)$_2$D$_3$–が生成される。[28]（参照 75）【1】

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)D$_3$ や 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 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)$_2$D$_3$ が存在し、これはビタミン D$_3$ の代謝物としては 25(OH)D$_3$ 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 4ß, 24*S*, 23*R* 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77）【s37】

⑤　代謝（総説）（ビタミンの事典（1996））

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
1　ビタミンの事典（1996）【1】については、これが全面改訂されたビタミン総合事典（2011）【s18】、更にこれが全面改訂されたビタミン・バイオファクター事典（2021）【s37】が出版されたため、【s37】を旨として記載し、【1】及び【s18】を基本的に削除しました。
2　水色ハイライト部分については、柴田専門委員から改めて記載文案をいただきました（「（８）体内動態のまとめ」の項の直前の「（　）参考」の項のとおり）。評価書への記載の要否及び内容のご確認をお願いします。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
水酸化による異化代謝に係る補因子等について評価書に記載すべき文案をご教示くださ

[28] 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)$_2$D となる。
血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度の範囲を超えると、腎臓では、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)$_2$D となる。

い。

柴田専門委員：
⑤代謝（総説）（ビタミンの辞典（1996））の項に追加しました．青のハイライト部分です．

松井専門委員：
上の図を含め、これらは P450i 一般的な説明だと思います。必要でしょうか？
おそらく、ビタミン D は ROH に相当すると思いますが、そうならば、その点の記述がある方が良いかもしれません
青のハイライト部分はビタミンの辞典（1996）【1】に記載されていないと思います。記載事項が示されている知見を引用し、記載すべきなのでは？

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

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 D_3 は、肝臓のミクロソームで 25 位が水酸化されて 25(OH)D_3 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)$_2D_3$ 又は 24,25(OH)$_2D_3$ に代謝される（Holick ら（1971）、Lawson ら（1971）、Holick ら（1972））。（参照 65）【s32】

⑦ 代謝（総説）（Jones（2012））

25(OH)D 及び 1α,25(OH)$_2$D は、CYP24A1 により 24 位又は 23 位を水酸化された後、更に段階的に水酸化を受け、24 位の水酸化体はカルシトロン酸に（Makin ら（1989）、Reddy 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 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、1α,25(OH)$_2$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））。

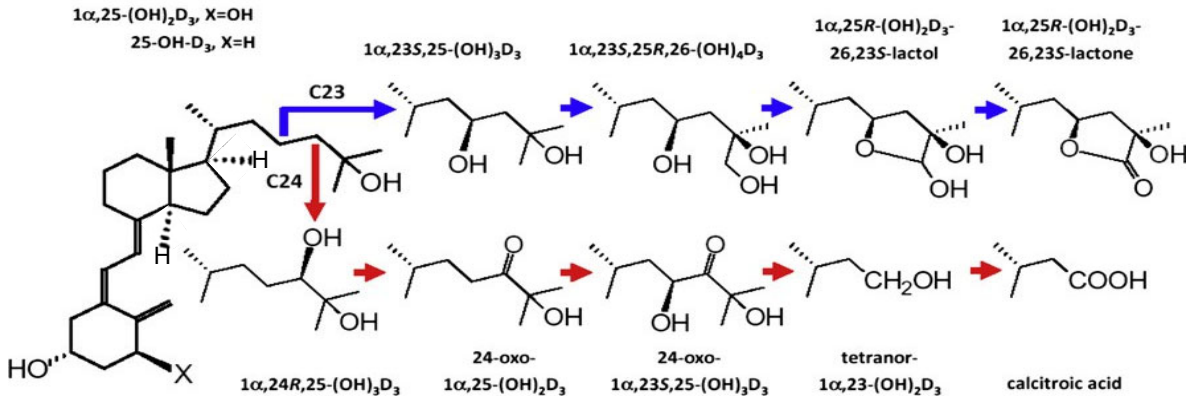
PTH は、腎臓において CYP27B1 の発現を誘導する（Jones（1998）、Brown ら（2000））とともに、1α,25(OH)$_2$D による CYP24A1 誘導を抑制する（Brenza（2000）、Shinki ら（1992）、Reinhardt ら（1990））。一方で PTH は造骨細胞中の 1α,25(OH)$_2$D による CYP24A1 誘導を促進する（Armbrecht ら（1998）、Yang ら（2001）、Huening ら（2002））。なお、腎臓における CYP24A1 誘導の抑制は、全身における正味の 1α,25(OH)$_2$D 増加による循環血

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、1α,25(OH)$_2$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の可能性があるとする報告がある（Schlingmann ら（2011））。（参照78）【追 3-f】

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



（参照 78（一部改変））【追 3-f】

~~⑧　代謝（総説）（ビタミン総合事典（2011））~~

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
ビタミン総合事典（2011）【s18】は、ビタミンの事典（1996）【1】の全面改訂されたものですが、更にこれが全面改訂されたビタミン・バイオファクター事典（2021）【s37】が出版されたため、【s37】を旨として記載し、【s18】を削除しました。

~~（参照 65）【s18】~~

~~○~~⑧　代謝（ヒト）（Wang ら（2014））

著者らは、25(OH)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(OH)D$_3$ グルクロン酸抱合の主要な触媒であるとした。3 つの 25(OH)D$_3$ モノグルクロニド（25(OH)D$_3$-25-グルクロニド、25(OH)D$_3$-3-グルクロニド及び 5,6-trans-25(OH)D$_3$-25-グルクロニド）が組換え UGT1A4/UGT1A3、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞により生成された。ヒト血漿及び胆汁の両方に 25(OH)D$_3$-3-グルクロニドが存在することが

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。（参照79）【s34】

~~○~~⑨ 代謝（ヒト）（Wong ら（2018））

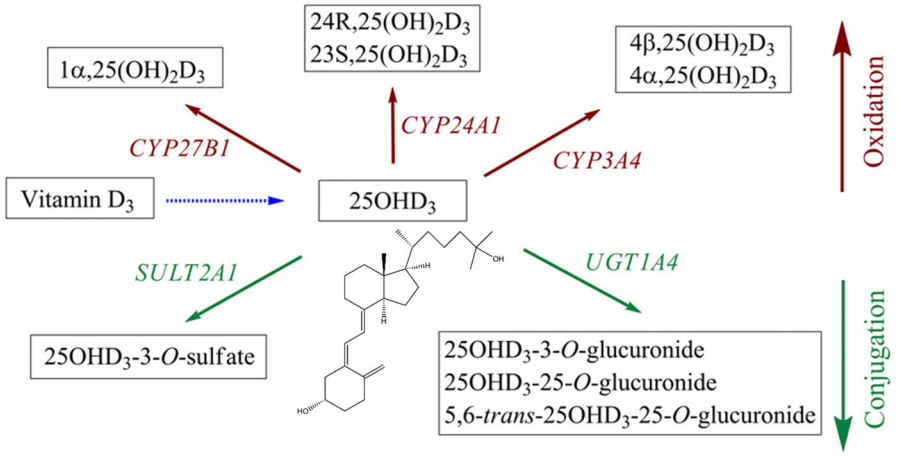
25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩は、ヒトにおける 25(OH)D_3 の主要な循環代謝物であり、平均循環血中濃度は 25(OH)D_3 に匹敵するとされ（Axelson（1985）、Shimada ら（1995）、Higashi ら（2014））、それが体内の代替の 25(OH)D_3 貯蔵形態でもあると仮定されている（Higashi ら（2010））ことから、著者らは 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩の形成について明らかにする目的で、組換えスルホトランスフェラーゼ（SULT）酵素、肝細胞質、初代肝細胞、腎尿細管上皮細胞及び不死化腸上皮細胞を使用して、ヒトにおける 25(OH)D_3 のスルホン化機序を調べ、肝スルホン化活性の個体間変動の潜在的な遺伝的及び環境的原因を特定した。

25(OH)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れ、そこで 25(OH)D_3 に加水分解され、必要に応じて 25(OH)D_3 プールを補充する可能性があるため、DBP に対する 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩の結合親和性と、ヒトの尿及び胆汁中のその存在も調べた。

その結果、25(OH)D_3 はヒト SULT2A1 によって選択的に結合し 25(OH)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報告している（図 4）。25(OH)D_3 が低濃度（50 nM）の場合には、25(OH)D_3-3-*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経路の約 8 倍と高かった。さらに、25(OH)D_3 スルホン化は、ヒトプレグナン 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 の異なるヒト肝細胞質で評価した 25(OH)D_3 スルホン化速度は、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）のスルホン化の速度と相関していた。さらに、SULT2A1 のイントロン 1 内の一般的な一塩基変異（rs296361；マイナーアレル頻度=白人で 15%）と肝臓のサイトゾル SULT2A1 含有量及び 25(OH)D_3-3-*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れた。

また、25(OH)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。これらのことから、著者らは、循環血中濃度の 25(OH)D_3-3-*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)D_3 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80）【s33】

図 4　25(OH)D_3 代謝経路（酸化と抱合）と関連するヒト肝臓代謝酵素



（参照 80（一部改変））【s33】

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
　第 15 回 WG におけるご意見等を踏まえ、25(OH)D の抱合体化（【s34】及び【s33】）について追記しました。ご確認をお願いします。

柴田専門委員：
　確認しました.

⑨⑩　代謝（総説~~（評価書）~~）（EFSA NDA パネル（2016））

肝臓におけるビタミン D から 25(OH)D への代謝については、ミトコンドリア型酵素（CYP27A1）及びミクロソーム型酵素（CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3）の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する（Jones G ら（2014））。25 位水酸化反応は、血清 1α,25(OH)$_2$D 濃度が通常の生理学的濃度に比べ低い場合に、より効率的に進行する（Gropper ら（2009））。

1α 位水酸化酵素（CYP27B1）による、25(OH)D から 1α,25(OH)$_2$D への代謝は主に腎臓で起こるが、骨細胞や副甲状腺細胞といった他の臓器においても 1α,25(OH)$_2$D が産生される。胎盤でも 1α 位水酸化酵素により 1α,25(OH)$_2$D が産生されて、胎児のカルシウムの要求への対応を助けるが、母体の循環血中の 1α,25(OH)$_2$D 濃度には寄与しない（Jones（2014））。

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

輸送タンパク質と結合していない 1α,25(OH)$_2$D 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)$_2$D は DBP から遊離し、標的細胞中に移行すると考えられている。標的細胞中の 1α,25(OH)$_2$D 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)$_2$D は 24 位の水酸化を受け、それぞれ 24,25(OH)$_2$D と 1,24,25(OH)$_3$D 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））。（参照 67）【s16】

~~Jones（2013）のレビューによると、~~ビタミン D$_2$ 及びビタミン D$_3$ は、構造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 D$_2$ とビタミン D$_3$ を区別していないようにみえる~~（Jones, 2013）~~。ビタミン D$_2$ 及びビタミン D$_3$ は、くる病を治す効力を持つ点では、生物学的に同等であると考えられている（Jones~~,~~ （2013））。

ビタミン D$_2$ 及びビタミン D$_3$ の生物学的効力の違いの可能性については、ビタミン D$_2$ 又はビタミン D$_3$ を摂取後の生物学的活性の非機能的な代替マーカーとして、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 D$_2$ 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 D$_3$ の寄与率が低下し、この低下は血清 25(OH)D$_3$ 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 D$_3$ 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 D$_2$ の（ビタミン D$_3$ 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 D$_2$ 及びビタミン D$_3$ 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 D$_3$ のボーラス投与（>125 μg/日以上）は、ビタミン D$_2$ 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ったと結論している（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)$_2$D 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)$_2$D の 23 水酸化反応を触媒し、順次、それぞれ

25(OH)D-26,23-ラクトン及び 1,25(OH)$_2$D-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)$_2$D は、A 環の C-3 にあるヒドロキシル基の配置が変換されることで、3-epi-1α,25(OH)$_2$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-1α,25(OH)$_2$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)）。

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
第 11 回 WG での異化に関する記述が少ないとのご意見を踏まえ、EFSA NDA パネル（2016）【s16】のうち、2.3.6. Metabolism 及び 2.3.7. Elimination から追加で引用しました。

柴田専門委員：
ビタミン D の異化代謝経路は，勉強になりました．ここまで知りませんでした．記載してあると毒性評価に対する理解が深まっていいですね．ビタミン D の活性化と不活性化（＝異化代謝）に関わる酵素群であるシトクローム P450 がヘムタンパク質であること，水酸化には NADPH が必要であることを記載してほしいです．このヘム代謝と NAD 代謝のことが，VD と 25(OH)D の活性効率に影響している可能性も否定できません．栄養状態が良ければ（血清中の 25(OH)D が高い層群のヒト）効率が高いというゆえんの一つかもしれません．
一方において，過剰摂取によるビタミン D の悪影響を考えるときに，硬質ミネラルに分類されるマグネシウムとリンはいうに及ばず，鉄とナイアシンの摂取量のことを考えることはいうまでもありませんが，ヘム生合成系とヘムの異化代謝の正常性，さらに NADPH の供給系の正常性がビタミン D の代謝を下支えしていることも記載してほしいです．

⑩⑪ **代謝（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（再掲（２）⑥~~の再掲~~）**

Wistar ラット（雄、8 匹）に[^{14}C]25(OH)D$_3$ 又は[^{14}C]ビタミン D$_3$ を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、投与開始から 120 時間後までの血漿、臓器、尿及び糞便を試料として代謝物の同定が実施されている。

血漿及び組織中では、未変化体及び多くの代謝物が認められた。25(OH)D$_3$ 投与群において、主な代謝物として未同定の物質及びジヒドロキシ体（1,25(OH)$_2$D$_3$ 若しくは 24,25(OH)$_2$D$_3$ 又はこれらの混合物）が多く認められた。一方、ビタミン D$_3$ 投与群では、血漿及び腎脂肪以外の組織において、主な代謝物として 25(OH)D$_3$ が認められた。

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

糞便中では、両投与群で極性の高い代謝物が認められたが、定量化及び同定はできなかった。また、両群ともに未変化体が認められている。（非公表）【追 3-c】

~~⑪~~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。

ａ．代謝（FDA CDER（2016））

RasH2 マウス（雌雄）に、[^{3}H]25(OH)D_3 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[^{3}H]25(OH)D_3 であり、最も少ない物質は[^{3}H]1α,25$(OH)_2D_3$ であった。血清中[^{3}H]25(OH)D_3 濃度について、性差は認められなかったとされている。（参照 68）【追 1-a-⑧】

（４）排泄

① 排泄（ヒト）（Sara ら（1975））

ヒト（正常成人、男性 2 人女性 1 人）への–[26,27-^{3}H]-25(OH)D_3~~）~~小量（5 pg）–の静脈内投与による分布及び排泄に関する研究を行い、ビタミン D_3 の 25-ヒドロキシル化の役割に加えて、肝臓がその代謝物の腸への分泌に関与することを見いだした。

被験者に三重管腔の鼻吸着管を装着し、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。~~注射後 12 日間にわたり、定期的（毎日）の~~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~~およ~~及び糞便を分析した。

その結果、最初の~~投与後~~ 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~~は~~、血漿中の放射能はよりゆっくりと減少し、24 時間後には~~で~~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、十二指腸内容物中の ^{3}H が少なくとも 85%が再吸収されたことを示した。尿中への排泄量は少な~~小さ~~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~~活性~~の 1/3 は十二指腸の内腔に、おそらく胆汁と共に分泌された。その後、分泌された~~の腸管における~~放射能の 85%以上が腸管で~~の~~再吸収されたことから、~~は、~~25$(OH)D_3$ は~~が~~胆汁酸のような胆汁の他の構成成分と同様~~の~~に、腸肝循環を受けることを示唆する。（参照81）【追５　文献 3】

事務局より：
第 17 回 WG のご議論を踏まえ、補足資料（令和３年８月２５日付け）として

提出され文献のうち、Sara ら（1975）【追５　文献 3】を追記しました。

松井専門委員：
確認しました。同意します。

①② **排泄（総説~~（評価書）~~）（EFSA NDA パネル（2016））**

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

授乳婦において、少量のビタミン D は乳汁中に分泌される（Taylor ら（2013））。乳汁中のビタミン D 濃度は、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度よりも高く、ビタミン D は 25(OH)D よりも容易に循環血中から乳汁中へ移行する（Makin ら（1983）、Hollis ら（1986））。

妊娠後期（Wall ら（2016））又は授乳期初期（Ala-Houhala ら（1988a）、Hollis 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 の濃度を上昇させる可能性があるが、摂取量が大量でない限り、上昇は適度にとどまる。（参照 67）【s16】

［第 15 回 WG の記載］
事務局より：
第 11 回 WG において、乳汁への分泌については、間接的に赤ちゃんが摂取することになるため、「排泄」の項に記載することでよいか、過去の評価書の記載を確認することとされました。
栄養強化剤である亜セレン酸ナトリウムの添加物評価書（第 2 版）（2015）では、母乳について、１．体内動態の項で清涼飲料水評価書「セレン」（2012）を引用し、ここでは②分布の項で、また、（４）母乳中のセレンの形態の項を設けて記載しています。

○添加物評価書「亜セレン酸ナトリウムの（第 2 版）」（2015）（抄）

１．体内動態

（１）清涼飲料水評価書「セレン」（2012）における評価

② 分布（清涼飲料水評価書「セレン」（2012）より引用）

（略）

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

（４）母乳中のセレンの形態

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

また、EFSA NDA パネル（2016）【s16】からは、2.3.7. Elimination の項を参照しています。
以上のことから、乳汁への分泌については排泄の項に記載しました。

②③　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[^{14}C]25(OH)D_3 又は[^{14}C]ビタミン D_3 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）【追 3-b】

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[23]	3.8	0.6
合計	97.6	94.4

③④　排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（再掲（２）⑥~~の再掲~~）

Wistar ラット（雄、8 匹）に[^{14}C]25(OH)D_3 又は[^{14}C]ビタミン D_3 を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、放射活性の排泄量を測定する試験が実施されている。

その結果、投与後 120~~-~~時間の尿及び糞中の放射活性の累積排泄率及び対内残留分の放射活性は、表 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~~試験期間中~~有意な変動はなかった。（非公表）【追 3-c】

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 1]	2.08	1.80
消化管内残留物	3.67	3.36
と体[23]	4.27	8.59

合計	99.38	98.57

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

注２）血液は文献を基に体重の 7.4%として算出

[第 15 回 WG の記載]
松井専門委員：
乳以外の排泄に関して、ヒトのデータがありません。ヒトにおける排泄に関する知見の記述が望まれます。排泄（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））【s16】では、「ビタミン D の分解産物の約 70%は胆汁中に排泄される（Jones（2014））。」となっており、IOM【31】（P86）でも「These products are excreted through the bile into the feces (Jones et al., 1998);」となっています。
もし、Jones（2014）や Jones et al.（1998）がヒトにおける結果ならば、記載する価値はあると思います。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
Jones（2014）、Jones et al.（1998）その他、25(OH)D_3に関する、ヒトにおける排泄に関する知見が記された文献が補足資料（令和３年８月２５日付け）として提出されましたので確認したところ、概要以下のとおりです。評価書に記載すべき事項、修正すべき点はございますでしょうか。

○EFSA NDA パネル（2016）【s16】の引用元とされている Jones（2014）【追５　文献 1_EFSA（2016）【s16】引用文献】
この文献は、ビタミンに関する成書であり、【s16】の reference に記載されている引用ページ（pp. 278–292.）はビタミン D についての総論であるが、排泄についての詳述、特に「分解産物の約 70%は胆汁中に排泄される」といった記載は見つけることができませんでした。

○IOM の総説【31】の P86 の記載の引用元とされている Jones et al.（1998）【追５　文献 2_IOM（2011）【31】引用文献】
ビタミン D の分子作用に係る総論ですが、IOM【31】が引用している「These products are excreted through the bile into the feces」に当たるか所は見当たりませんでした。

その他、ヒトにおける排泄に係るものとして指定等要請者から提出された２文献の概要は以下のとおりです。

１．　25(OH)D_3の腸肝循環（Sa~~l~~ra ら（1975））【追５　文献 3】
ヒト（正常成人、男性 2 人女性１人）への [26,27-^{3}H]-25(OH)D_3）小量（5 pg）　の静脈内投与による分布及び排泄に関する研究を行い、ビタミン D_3の 25-ヒドロキシル化の役割に加えて、肝臓がその代謝物の腸への分泌に関与することを見いだした。
被験者に三重管腔の鼻吸着管を装着し、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。注射後 12 日間にわたり、定期的（毎日）の血液検体及び排泄された全ての尿および糞便を分析した。
その結果、投与後 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。その後は、血漿中の放射能はよりゆっくりと減少し 24 時間で投与量の 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、十二指腸内容物中の ^{3}H が少なくとも 85%が再吸収されたことを示した。尿中排泄は小さく、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、放射活性の 1/3 は十二指腸の内腔に、おそらく胆汁と共に分泌された。その後の腸管における放射能の 85%以上の再吸収は、25(OH)D_3 が胆汁酸のような胆汁の他の構成成分と同様の腸肝循環を受けることを示唆する。

2．正常及び吸収不良患者への ^{3}H-25(OH)D_3 の静脈内投与後の糞便中トリチウム排泄（Juliet ら（1982））【追 5　文献 4】
^{3}H-25(OH)D_3 の静脈内投与後の糞便中トリチウム排泄を、正常被験者（対照：3 名）と小腸切除又はバイパス患者（6 名）で測定した。4～6 日間の 1 日の平均糞便中トリチウム排泄量は、対照の注射用量の 0.8～1.6%（平均 1.2）および患者の 0.9～6.8%（平均 3.7）の範囲であった。糞便量と 1 日の平均糞便中トリチウム排泄量の間には有意な正の相関があった。糞便中のトリチウム排泄と血漿中の 25(OH)D 濃度との間に相関は見られなかった。糞便中放射能の 2.5～19.0%がクロマトグラフィーで ^{3}H-25(OH)D_3 と確認された。Juliet らは、内因性 25(OH)D の糞便からの喪失は、小腸切除又はバイパス後に増加する可能性があり、この経路で失われる量は比較的少ないが、内因性ビタミン D の合成が低下すると、吸収不良の患者のビタミン D 欠乏症の発症に寄与する可能性があるとしている。
（胆汁中の ^{3}H-25(OH)D_3 は測定されていない）

1

2 **（５）生理作用**

［第 11 回 WG 時の記載］
事務局より：
生理作用（薬理作用）について、体内動態、ヒトにおける知見、毒性のいずれに記載することが適切でしょうか。（暫定的に体内動態に記載しています）

柴田専門委員：
毒性を評価するのが目的ですので，毒性の項目でいいと思います。

3

［第 11 回 WG 時の記載］
事務局より：
動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014）【26】には生理作用について、次のような記載があります。
（再掲）
1α,25(OH)$_2$$D_3$ は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において Ca 結合タンパク質の合成を促進することにより、Ca の小腸からの吸収に関与する。

これは２つの元文献
・ビタミン総合事典（日本ビタミン学会　朝倉書店、2011）
・食品添加物公定書解説書　第 8 版（谷村及び棚元、廣川書店、2007）
のうち前者の内容の記載と考えられます。元文献を確認し、小腸以外についても記述することでよいでしょうか。

松井専門委員：
指針の「体内動態」では
「（２）栄養成分関連添加物の化学構造が利用性や有害作用に影響する可能性があることから、化学構造による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要がある。」となっているので、体内動態で 1α,25(OH)$_2$$D_3$ の生理作用（薬理作用）を示しても良いと思います。その場合は、ビタミン D_3 や 25(OH)D_3 の作用、有害影響の作用機序を言及する必要が生じます。

柴田専門委員：

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

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

○　ビタミン総合事典（日本ビタミン学会　朝倉書店、2011）【s18】

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

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

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

腎臓において、PTH、カルシトニン、1α,25(OH)$_2$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。1α,25(OH)$_2$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、1α,25(OH)$_2$D$_3$ は近位尿細管におけるリン再吸収を促進する。能動的リン再吸収の中心的役割を果たしている IIa 型 Na 依存性 Pi 輸送体（NPT2a）の遺伝子のプロモーター領域に VDRE を有し、1α,25(OH)$_2$D$_3$ は NPT2a の発現を促進する（Taketani（1998））。

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

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

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

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

妊婦では妊娠初期より血清 1α,25(OH)$_2$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(OH)D$_3$ 濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度は主に母体側に作用している。妊娠中母体の小腸 VDR は増加しており、カルシウム吸収は亢進している（Shinki ら（1985））。

胎児の VDR は小腸にはほとんど認められず、新生児期に徐々に認められ始める。VDR は

骨と皮膚に多く認められ、骨と皮膚の発育に関与していると考えられる。

① **カルシウムのホメオスタシスへの関与**

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

血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲（2.12～2.62 mM）に維持するため、主に~~副甲状腺ホルモン（~~PTH~~）~~と 1,25(OH)$_2$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(OH)D から 1,25(OH)$_2$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。1α,25(OH)$_2$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(OH)$_2$D の産生は血清中リン濃度を低下させるホルモンである FGF23 により抑制される。

1,25(OH)$_2$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）【31】

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
添加物評価書「炭酸カルシウム」では「1,25(OH)$_2$D」ではなくすべてカルシトリオールになっています。
「カルシトリオール」とするなら、「25(OH)D」は「カルシジオール」になります。評価書「炭酸カルシウム」の注釈では「原著では、「25OHD」と記載されている。」とされています。すべて、「1,25(OH)$_2$D」に統一した方が良いかもしれません。

事務局より：
「カルシトリオール」を「1,25(OH)$_2$D」に修正しました。
また、＜別紙：略称＞に、1,25(OH)$_2$D 等、ビタミン D 関連物質を掲載しました。

b．生理作用（総説~~（評価書）~~）（IOM（2011））

1α,25(OH)$_2$D$_3$ は、主に標的細胞の核内に~~主に~~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））。

1α,25(OH)$_2$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。~~ビタミン D 応答配列（vitamin D-responsive elements：~~VDRE~~）~~は、多くの遺伝子に認められ、それには細

胞増殖、細胞分化及びアポトーシスの調節に関するものも含まれる。（参照36）【31】

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、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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。$1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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82）【s18】

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。ただし、高濃度の 25(OH)D 及びその他のビタミン D 代謝物（24,25$(OH)_2D_3$、25,26$(OH)_2D_3$、25$(OH)D_3$-26,23-ラクトンなど）のために、DBP の容量を超えると、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D が遊離する可能性があり、これらの遊離型は標的細胞に入り、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$(OH)_2$D を合成できないマウスモデルでも観察されており、1,25$(OH)_2$D ではなく 25(OH)D が毒性を媒介することが示唆される（DeLuca ら（2011））。

非常に高い血清 25(OH)D 濃度では DBP から 1,25$(OH)_2$D が遊離する可能性があり、それが高カルシウム血症（血清カルシウム濃度>2.75 mmol/L（11 mg/dL）として定義される）を引き起こすのかもしれない（Holick（2006）、Pettifor ら（1995）、Vieth（1990））（参照 38）【30】

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$(OH)_2$D 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 25-(OH)D の血清レベルにおいて、1,25$(OH)_2$D 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$(OH)_2$D ではなく 25(OH)D とされており（Vieth（1990）、Jones（2008）、Stephenson 及び Peiris（2009））~~ており~~、Shephard 及び DeLuca（1980）は、段階的な用量のビタミン D_3 又は 1,25$(OH)_2$D 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_3 の用量で、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$(OH)_2$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$(OH)_2$D 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$(OH)_2$D レベルの低下を伴う（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血漿輸送タンパク質である DBP から置換された血漿中の「遊離」1,25(OH)$_2$D 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】

[第 16 回 WG の記載]
松井専門委員：
資料 30 EFSAJ P10 と 資料 31 IOM P88-89・P427 はビタミン D/25(OH)D$_3$ 過剰の MOA を説明しています。生理作用ではないので、どこに入れるか迷うところですが、「①カルシウムのホメオスタシスへの関与」（IOM（2011）は上記に追加）または他所で記述することが考えられます。前回の林先生のコメントに対する解答になっていると思います。

横田専門委員：
（松井専門委員のご意見について）（５）生理作用「①カルシウムのホメオスタシスへの関与」ｃ．の後ではどうでしょうか。
②からは動物での報告が並んでいるので、その前に入ることになります。あまりしっくりはしないのですが、あとで全体を見て再考する、ではいかがでしょうか。

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

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
ｂ.毒性発現のメカニズム（IOM（2011））（（８）体内動態のまとめの記載も同様）
「ラットを用いたビタミン D の毒性研究の結果、過剰摂取後に血漿中で[指数関数的]に上昇するビタミン D の形態は、1,25(OH)$_2$D ではなく 25(OH)D とされ（Vieth（1990)、Jones（2008)、Stephenson 及び Peiris（2009））・・・」との記載のうち、「指数関数的（exponentially)」は、IOM (2011)通りの記述ですが、引用元を確認しましたところ、
Jones（2008）【追２ 1-⑥（【48】と同じ文献。)】: 指数関数的上昇は示されていません。
Vieth（1999）【追２ 5-②】: Vieth（1990）ではありませんが、ビタミン D 摂取と血漿中ビタミン D 濃度の関連が示されています。これは片対数グラフです。指数関数的上昇とは言えません。

引用されている論文は、すべてヒトにおける論文です。「ラットを用いたビタミン D の毒性研究の結果」は別の文章です。「ラットを用いたビタミン D の毒性研究の結果､」の部分は削除が良いでしょう。

事務局より：
「・・・指数関数的に上昇する・・・」を、「・・・急激に上昇する・・・」に修正しました。
「ラットを用いたビタミン D の毒性研究の結果､」を削除しました。

松井専門委員：
ｂ.毒性発現のメカニズム（IOM（2011））（（８）体内動態のまとめの記載も同様）
「他の蓄積代謝物によって血漿輸送タンパク質である DBP から置換された血漿中の「遊離」1,25(OH)$_2$D が、ビタミン D 中毒を増加させるという[事例]がある（Vieth（2007)、

Jones（2008））」との記載のうち、「事例」は、IOM （2011）通りの記述でしたが、引用元を確認しましたところ、

Jones（2008）【追 2　1-⑥（【48】と同じ文献。）】に、Although these results are quite convincing, few other data are available to support hypothesis 3, and one must conclude that the theory remains unproven.とあり、この仮説 3 が遊離 1,25(OH)$_2$D 説です。

「事例がある」は「説がある」ではないでしょうか。

評価書本文を修正の上、IOM（2011）の記述「a case」と、引用元の記述「hypothesis」は異なることを、脚注で示すことも考えられます。

事務局より：

「・・・事例がある」を、「・・・説がある」に修正しました。

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

ビタミン D 欠乏餌を 8 週間与えた SD ラット（雄、各群 25 匹）に、25(OH)D_3 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[29]）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)$_2D_3$ 濃度は投与 4 時間後には 1.1 ng/mL 増加したが、投与 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 1α,25(OH)$_2D_3$ 濃度は漸増し、24 時間後までに 0.6 ng/mL の増加となった。

腎臓における CYP24A1 の発現は、静脈内投与群でベースラインの 40 倍（投与 4～8 時間後）、経口投与群では 6 倍（投与 12 時間後）であった。血清 FGF23 濃度は静脈内投与群で有意に上昇し、24 時間後でも有意に高かった。腎臓 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）【追 2-a】

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）に、高カルシウム餌又は基礎餌にビタミン D_3 を 1000、10000 又は 20000 IU 添加したビタミン D_3 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)$_2D_3$、25(OH)D_3）及び骨密度

[29] *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。

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 D_3 の濃度に伴い、血清 25(OH)D_3 が上昇したが、血清 1,25(OH)$_2D_3$ 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 D_3 強化餌投与群で大きな差はなかった。ノックアウトマウスで認められた骨密度の低下等は、ビタミン D_3 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 D_3 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)D_3 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83）【追 3-g-6】

⑤ 生理作用（前立腺由来細胞）（Munetsuna ら（2014））

ヒト前立腺由来培養細胞（PZ-HPV-7 細胞）に 25(OH)D_3 又は 1α,25(OH)$_2D_3$ を添加して細胞内への取込、代謝、VDR の核内移行、VDR 標的遺伝子の転写誘導、細胞増殖を調べる試験が実施されている。

その結果、25(OH)D_3 又は 1α,25(OH)$_2D_3$ を添加した場合のいずれにおいても CYP24A1 遺伝子の転写誘導、細胞増殖抑制等が認められたが、1α,25(OH)$_2D_3$ では 25(OH)D_3 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)D_3 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)D_3 添加時の 1α,25(OH)$_2D_3$ の生成量はごくわずかで、観察された所見のほとんどは 25(OH)D_3 自身によるものと考察している。（参照84）【追 3-g-5】

⑥ 生理活性（家禽・ラット）（総説~~（評価書）~~）（EFSA FEEDAP（2005））

ビタミン D_3 に対する 25(OH)D_3 の相対的生物活性値は、指標及び用量によって異なっている。家禽において、ビタミン D の作用の主要な指標であるカルシウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D_3 に比べ 25(OH)D_3 に強く影響されたが、知見により、その相対的生物活性値は 1.25～4 と幅があった。また、ラットにおいても、指標により活性は異なり、相対的生物活性値は 1.5～5 であった（Blunt ら（1968）、Reeve ら（1982））。（参照 45）【47】

（６）医薬品との相互作用

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
栄養指針の第１章第４の５「医薬品との相互作用に関する事項の検討は、リスクを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。」を踏まえ、以下、追記しましたので、記載の要否も含めご確認をお願いします。

指定等要請者は、表 25 中、a 及び b の薬剤を服用している患者は、医師らの指導・管理によりビタミン D の適正な給与が行われていない場合、25(OH)D_3 を摂取時においても当該薬剤との相互作用によってビタミン D 代謝阻害又は代謝亢進によるビタミン D–不活化に伴うカルシウムの吸収低下を発症するリスクがあるとし、また、同表中 c の薬剤を服用している患者においては、ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450）が阻害されることにより、理論的には、血漿 25(OH)D_3 濃度の変動を引き起こす可能性が示唆されており、薬剤との相互作用によって血漿 25(OH)D_3 濃度が変動した場合は、カルシウムの吸収に直接関与する 1α,25(OH)$_2D_3$ 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85、28）【補足資料（２）】【補足資料（３）】

本ワーキンググループは、25(OH)D_3 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~~考~~86、87）【s35、追３　5-①】
b	フェノバルビタール、フェニトイン／抗てんかん薬	ビタミン D 代謝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下（参照~~考~~86、88）【追３　5-①、追２ 3-③】
c	ケトコナゾール（抗真菌剤）、アタザナビル（抗 HIV 剤）、クラリスロマイシン（抗生物質）、イトラコナゾール（抗真菌剤）、ネルフィナビル（抗 HIV 剤）、リトナビル（抗 HIV 剤）、サキナビルメシル塩酸塩（抗 HIV 剤）、ボリコナゾール（抗真菌剤）、コビシスタット（抗 HIV 剤）/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~~考~~22、23、24）【追 1-a-④、追 1-b、追 1-c】

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回 WG におけるご意見を踏まえ、a～c について修正しました。ご確認をお願いしま

す。

また、d のオルリスタット及びコレスチラミンについては、追記すべきかご確認をお願いします。
オルリスタット：国内では未承認
コレスチラミン：ビタミン D とその他脂溶性ビタミンの吸収を低下させるとされていますが、25(OH)D_3の吸収への影響については NIH の fact sheet【s35】や、海外の情報（厚生労働省）【追３　5-①】に記載なし

伊吹専門委員：
d の国内未承認の薬剤については不要と思いました。
オルリスタット、コレスチラミンとも、ビタミン D の吸収を低下させるとの記載でありリスクを上げるものでないこと、25(OH)D_3 の吸収に関する情報はないこと、指定等要請者の説明もないことから、記載不要と考えます。

事務局より：
ご意見を踏まえ、d は削除しました。

1

2 **（７）その他**

［第 11 回 WG 時の記載］
事務局より：
1α,25(OH)$_2D_3$、1α (OH)D_3のインタビューフォームに下記のような記載がありますが、ここまでの記述で不足している点として、評価書に記述する必要はございますでしょうか。

○1α,25(OH)$_2D_3$投与（静脈内投与、経口投与）時の
血中未変化体の薬物動態パラメータ（ヒト）
未変化体の組織内分布、胎児・乳汁中への移行性（ラット）
代謝経路（ヒト、ラット）
排泄（ヒト）

○1α,25(OH)$_2D_3$の薬理作用
腸管からのカルシウム吸収促進作用（ラット）
腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用（ラット）
骨代謝回転改善作用（*in vitro*、ラット）
PTH 遺伝子発現抑制作用（*in vitro*、ラット）
PTH 合成・分泌抑制作用（ラット、イヌ）
その他の作用（カルシウムセットポイント（PTH 分泌を 50%抑制するカルシウム濃度）の低下（患者）、ビタミン D 受容体（VDR）増加作用（ラット））

○1α(OH)D_3投与（経口投与）時の
代謝物 1α,25(OH)$_2D_3$の薬物動態パラメータ（ヒト）
吸収経路（ラット）
未変化体又は代謝物の胎児・乳汁中への移行性（ラット）
代謝部位、速度（ラット。25 位水酸化反応）
排泄（ラット）

○その他
ビタミン D、25(OH)D_3の血漿蛋白結合率

伊吹専門委員：

1α,25(OH)$_2$D$_3$ ではありますが、胎児への移行などは知りたいデータと思われます。

事務局より：
経口試験であるロカルトロールカプセル　インタビューフォームで参照されている知見を確認することでよろしいでしょうか。（指定等要請者に提出を依頼します）

伊吹専門委員：
静脈内投与の成績も併せて確認したいと思います。

ロカルトロールカプセル　インタビューフォーム（中外製薬株式会社）（富澤宏樹，他：応用薬理，27：773，1984　を引用）
妊娠 14 日目、19 日目のラット（SD 系）母体に ^{3}H-calcitriol 0.4 μg/kg を経口投与した結果、胎仔中総放射能活性は以下のとおりであった。
妊娠 14 日目　216 pg eq/g：母体血中濃度の 40%（4hr）
妊娠 19 日目　246 pg eq/g：母体血中濃度の 41%（4hr）

分娩後 5 日目のラット（SD 系）に ^{3}H-calcitriol 0.4 μg/kg を経口投与し、乳汁中のカルシトリオールの量を測定した。
乳汁中の未変化体濃度は血中未変化体濃度に伴って上昇し、投与 2 時間後に最高値に達した。この時点での乳汁中未変化体濃度は、血中濃度の 13%（31 pg eq/mL）であった。

ロカルトロール注　インタビューフォーム（協和発酵キリン株式会社）（中山幸子他、薬理と治療 23，S-1503-S-1513，1995　を引用）
妊娠ラットにおいて［1β-^{3}H］カルシトリオール（0.4 μg/kg）単回静脈内投与後の放射能及び未変化体の胎児への移行は若干認められたが、その濃度は母獣血中濃度に比し非常に低く、血液胎盤関門による阻止が認められた。

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

1

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
1α,25(OH)$_2$D$_3$ の製剤であるロカルトロールカプセル及びロカルトロール注のインタビューフォームで引用されている文献として、
・ラットにおける Calcitriol の体内動態に関する研究（第 4 報）応用薬理（1984）【追 2 2-①】
及び
・Calcitriol 注射剤の体内動態に関する研究（第 3 報）薬理と治療（1995）【追 2　2-②】
が提出されましたが、活性代謝物に係る内容であり、評価書への記載としては略することとしてよろしいかご確認をお願いします。

2

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
第 15 回 WG における議論を踏まえ、「その他」については、ヒトにおける知見

についてご議論いただいた後、改めて記載の要否をご確認いただく予定です。

石見専門委員：
省略して良いと考えます。

事務局より：
ラットに Calcitriol を強制経口投与【追２　2-①】及び単回静脈内投与【追２ 2-②】した試験について、評価書への記載の要否の確認をお願いします。

松井専門委員：
$1,25(OH)_2D_3$ 投与による毒性知見は記述されていないと思いますので、不要でしょう。

頭金専門参考人：
基本的には静脈内投与の Calcitriol のデータですので不要と思いますが、胎児や乳汁への移行を調べているので、生殖発生毒性の観点から必要ということであれば記載してもよいと思います。

~~（　）参考　ビタミン D を代謝するシトクロム P450 活性に影響を及ぼす栄養因子ー鉄、ビタミン B_2、ナイアシンー~~

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
（３）⑤　代謝（総説）の項に記載の水色ハイライト部分については、改めて柴田専門委員から以下のとおり記載文案をいただきましたので、評価書への記載の要否及び内容のご確認をお願いします。

事務局より：
第 17 回 WG のご議論を踏まえ、CYP27A1、CYP27B1、CYP24A 及び CYP2R1 が触媒する水酸化反応には、鉄、ビタミン B_2 及びナイアシンが必要である旨を（３）⑤の項に追記しました。

~~ビタミン D は、細胞内で特定の炭素が水酸化を受けることで、活性型中間体、活性型、さらに不活性型に変換される。これらの反応を触媒する酵素群はシトクロム P450 と呼ばれる。シトクロム P450 の分子種は、その構造内に補欠分子族としてとして 1 分子のヘム（プロトポリフィリン IX と鉄からなる）を含むことが特徴である（文献①【s39】）。細胞内の局在場所により、滑面小胞体に局在するミクロソーム型シトクロム P450 とミトコンドリア内膜に局在するミトコンドリア型シトクロム P450 に分類される（文献②【s36】）。~~

~~ミクロソーム型シトクロム P450 である vitamin D 25-hydroxyase [EC 1.14.~~

14.24]（CYP2R1）は、以下の反応を触媒する（参考；https://www.uniprot.org/uniprot/Q6VVX0【s43】）。

ビタミン D_3 + NADPH-シトクロム P450 レダクターゼ + O_2 → 25(OH)D_3 + $NADP^+$-シトクロム P450 レダクターゼ + H_2O

上述の式に記載したように、NADPH-シトクロム P450 レダクターゼも必要とする（文献③【s40】）。NADPH-シトクロム P450 レダクターゼは膜結合型フラボタンパク質でその構造中に 1 分子の FMN（flavin mononucleotide）と FAD（flavin adenine dinucleotide）を含む（文献④【s41】）。ビタミン D_3 に対する Km 値は 0.45 μmol/L と報告されている（文献⑤【追 3-g-1】）。ミクロソーム型 P450 の電子の流れは、FAD（ビタミン B_2）→ FMN（ビタミン B_2）→ NADPH（ナイアシン）→ 鉄（ヘム）→ 酸素である（文献②【s36】）。

ミトコンドリア型 P450 である 25-hydroxyvitamin D_3 1alpha-hydroxylase) [EC:1.14.15.18](CYP27B1)は、以下の反応を触媒する（参考；https://www.uniprot.org/uniprot/O15528【s44】）。

25(OH)D_3 + 2 還元型アドレノドキシン + 2 H^+ + O_2 → 1α,25(OH)2D_3 + 2 酸化型アドレノドキシン + H_2O）

上述の式に記載したように、2Fe-2S クラスタータンパク質であるフェレドキシンの一種であるアドレノドキシン（アドレナールフェレドキシン）を必要とする（文献⑥【追 3-g-3】）。25(OH)D_3 に対する Km 値は 2.7 μmol/L と報告されている（文献⑥【追 3-g-3】）ミトコンドリア型 P450 の電子の流れは、FAD（ビタミン B_2）→FMN（ビタミン B_2）→NADPH（ナイアシン）→ 鉄（2Fe-2S クラスター → 鉄（ヘム） → 酸素 である（文献②【s36】）。

vitamin D_3 24-hydroxylase [EC:1.14.15.16]（CYP24A1）もミトコンドリア型 P450 である（参考；https://www.uniprot.org/uniprot/Q07973【s45】）。

以下の反応を触媒する酵素である（文献⑦【s42】）。

25(OH)D_3 + 2 還元型アドレノドキシン + 2H^+ + O_2 → 24,25$(OH)_2D_3$ + 2 酸化型アドレノドキシン + H_2O

25(OH)D_3 に対する Km 値は 0.16 μmol/L と報告されている（文献⑧【追 3-g-4】）。

上述のように、ビタミン D 及び 25(OH)D の水酸化反応には、鉄、ビタミン B_2、ナイアシンを栄養因子として必要とする。したがって、25(OH)D の毒性を評価する時には、鉄、ビタミン B_2、ナイアシンの栄養機能が正常に作動しているか否かも評価した上で判断する必要がある。そのためには、鉄、ビタミン B_2、ナイアシンの食事からの摂取量に基づいた食物栄養評価と食べたヒトの健康・栄養評価（鉄の活性型であるヘム及び鉄-硫黄中心クラスターの生合成能力、FMN と

~~FAD の生合成能力、並びに NADPH の生合成能力）を加味した上での評価が望ましい。しかし、鉄、ビタミン B_2、ナイアシンの活性型への生合成能力を評価することは現段階では難しいので、25(OH)D の毒性評価をする時には、せめて食事からの摂取量が適正であるか否かはおさえておきたい栄養因子である。~~

~~文献~~

~~文献①【s39】. Omura T, Sato R. A new cytochrome in liver microsomes. J Biol Chem, 237, 1375-1376, 1962.~~

~~文献②【s36】. 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, 469-477, 2019）.~~

~~文献③【s40】. Cheng JB, Motola D, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. J Biol Chem, 278, 38084-38093, 2003.~~

~~文献④【s41】. Porter TD, Coon MJ. Cytochrome P-450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. J Biol Chem, 266, 13469-13472, 1991.~~

~~文献⑤【追 3-g-1】.– Shinkyo R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. Biochem Biophys Res Commun, 324, 451-457, 2004.~~

~~文献⑥【追 3-g-3】. Sawada N, Sakaki T, Kitanaka S, Takeyama K, Kato S, Inouye K. Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase coexpression with adrenodoxin and NADPH-adrenodoxin reductase in Escherichia coli. Eur J Biochem, 265, 950-956, 1999.~~

~~文献⑦【s42】. Beckman M.J, Tadikonda P, Werner E, Prahl J, Yamada S, DeLuca HF. Human 25-hydroxyvitamin D_3-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme. Biochemistry, 35, 8465-8472, 1996.~~

~~文献⑧【追 3-g-4】. Sakaki T, Sawada ., Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto K, Ohyama Y, Inouye K. Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D_3 catalyzed by human CYP24. Eur. J. Biochem, 267, 6158-6165, 2000.~~

~~【s43】https://www.uniprot.org/uniprot/Q6VVX0, 2021 年 9 月アクセス~~

~~【s44】https://www.uniprot.org/uniprot/O15528, 2021 年 9 月アクセス~~

~~【s45】https://www.uniprot.org/uniprot/Q07973, 2021 年 9 月アクセス~~

（８）体内動態のまとめ

[第 15 回 WG の記載]
事務局より：
25(OH)D_3 の評価における体内動態のまとめとして記載すべきポイントについてご意見をお願いします。

松井専門委員：
主にビタミン D_3 との比較になると思います。上に記述されている内容だとは思いますが、ご確認ください。

胆汁酸によって形成されたミセルにビタミン D_3 は組み込まれ、ミセルと共に腸細胞に取り込まれる。
腸細胞では、ビタミン D_3 は他の脂質とともにカイロミクロンを形成し、リンパを介して循環血中を運ばれる。
その過程で、一部のビタミン D_3 は脂肪組織などに取り込まれて蓄積され、脂肪組織からは脂肪動員とともに血中に放出される。

脂肪組織に取り込まれなかったビタミン D_3 はカイロミクロンレムナントとして肝臓に移行する。
紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 は DBP と結合して肝臓に運ばれる。
より極性の高い 25(OH)D_3 の吸収に対する胆汁酸の貢献はビタミン D への貢献と比べて少なく、小腸から吸収された 25(OH)D_3 ビタミン D は、門脈を介して肝臓に移行する。
肝臓でビタミン D_3 から合成された 25(OH)D_3 と摂取された 25(OH)D_3 は DBP と結合し循環血中を腎臓に運ばれる。

1α,25(OH)D_3 への代謝、異化、排泄を簡単に記述

循環血中における 25(OH)D_3 の半減期は 15 日、1α,25(OH)$_2D_3$ の半減期は 10～20 時間であるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間と短い。
一方、ビタミン D は脂肪組織などに蓄積するため全身での代謝は遅く、全身における半減期は約 2 か月と長い。

25(OH)D_3 はビタミン D_3 の通常の代謝物であり、経口投与された 25(OH)D_3 は体内でビタミン D_3 から生成される 25(OH)D_3 と同様に代謝されると考えられる。
循環血中 25(OH)D 濃度は他のビタミン D 濃度よりも著しく高く、ビタミン D 投与取量に応じて循環血中 25(OH)D 濃度は上昇する。
ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化は投与されたビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の相対活性を反映している。

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

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
補足資料の提出を受けて、更に修正予定の現時点での案です。
小見出し（≪　≫、＜　＞）は参考のため記載しています。

松井専門委員：
繰り返し、同じような内容が記述されていますので、整理が必要でしょう。

事務局より：
重複する内容の整理を行いました。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回 WG のご議論等を踏まえ、修正等いたしました。ご確認をお願いします。なお、補足資料の提出を受けて、適宜、更に修正予定です。

ア~~㋐~~　表皮に存在する 7-DHC は、日光中の有効紫外線の照射によりプレビタミン D_3 となり、これは体温による熱異性化反応によりビタミン D_3 を生成する。このビタミン D_3 の生成は一定量で飽和する。〔（３）⑤【1】〕
紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 は DBP と結合して肝臓に運ばれる。

≪ビタミンD≫

~~㋑~~イ　食品から摂取されたビタミン D_3 は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、ミセルと共に腸細胞に取り込まれる。腸細胞では、ビタミン D_3 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 D_3 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、脂肪組織など取り込まれなかったビタミン D_3 は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D_3 となる。

松井専門委員： 「脂肪組織などに取り込まれて蓄積され・・・」となっていますので、その次の段落の「一方、脂肪組織に取り込まれなかった」→「一方、脂肪組織などに取り込まれなかった」と、対応するように修正した方が良いでしょう。（Ⅳ．食品健康影響評価の１．体内動態の項も同様） 事務局より： ご意見のとおり修正しました。 松井専門委員： 確認しました。

≪25(OH)D≫

＜吸収・分布＞

ウ~~㋒~~　経口で摂取された 25(OH)D_3 は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する〔（１）⑪【追２　1-⑤】〕。肝臓でビタミン D_3 から合成された 25(OH)D_3 は DBP と結合し血漿中を循環して腎臓に運ばれる〔（３）~~㋒~~⑤ビタミン・バイオファクター事典（2021）〕。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〔（２）③〕。紫外線の照射、ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 の摂取量の増加に伴い、血清 25(OH)D_3 濃度は上昇する〔（１）⑤⑥⑦⑧⑨〕。

ビタミン D_3 の吸収効率は、一般的に 55～99%（平均 78%）であるが〔（１）⑰【s16】〕、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)D_3 は非常に高い効率（100%に近い）で吸収され、門脈を経由して直接一般血流に運ばれると考えられる。より極性の高い 25(OH)D_3 の吸収に対する胆汁酸の貢献はビタミン D への貢献と比べて少ない〔（１）②、⑪【追２　1-⑤】〕。また、~~経口摂取した 25(OH)D_3 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描くが、（~~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_3 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_3 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描く。[30]〔（１）⑪【追２　1-⑤】〕

[第 17 回 WG 時の記載]
頭金専門参考人：
「摂取された 25(OH)D_3 は、」を「経口で摂取された 25(OH)D_3 は、」に修正。
「ベースライン血清 25(OH)D が高い場合」を「ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合」に修正。
「経口ビタミン D_3 後の」を「経口ビタミン D_3 摂取後の」に修正。
「さらに、25(OH)D_3 の断続的な摂取は、」の一文は、削除することになったと思います。（（１）⑪の最後にある[第 16 回 WG の記載]の枠囲み参照）

事務局より：
ご指摘の字句（「経口で」、「濃度」、「摂取」）を追記しました。
「さらに、・・・」の一文は、（１）⑪の記載に揃えて削除しました。

~~より極性の高い 25(OH)D_3 の吸収に対する胆汁酸の貢献はビタミン D への貢献と比べて少ない〔（１）②、⑪【追２　1-⑤】〕。~~

松井専門参考人：
「より極性の高い 25(OH)D_3 の吸収に対する胆汁酸の貢献はビタミン D への貢献と比べて少ない〔（１）②、⑪【追２　1-⑤】〕」は、直前の段落の「・・・、門脈を経由して直接一般血流に運ばれると考えられる。」と「また、・・・」の間に移動した方が良いでしょう。

事務局より：
ご意見のとおり修正しました。

松井専門委員：
確認しました。

朝倉専門委員：

30 ビタミン D_3 を摂取したときの血中 25(OH)D_3 濃度の上昇は、ベースラインの血中 25(OH)D_3 濃度が小さい、すなわち体内のビタミン D が不足している状態の時に大きく、体内ビタミン D 量が比較的多い時には上昇が小さいというものであり、これは、ホメオスタシスにより、生体にとって必要な場合には血中 25(OH)D_3 濃度が上昇し、必要でないときには上昇しないように、調節が効いていることを示していると考えられる。
一方、25(OH)D_3 を摂取した場合には、ベースラインの血中 25(OH)D_3 濃度に関わらず、血中 25(OH)D_3 濃度の上昇が同程度に見られたというものであり、これは、血中 25(OH)D_3 濃度について、25(OH)D_3 投与ではビタミン D_3 投与の場合と違って生体内の充足状態に合わせた調節が働かないことを意味していると考えられる。
したがって、ビタミン D_3 を過剰摂取した時よりも 25(OH)D_3 を過剰摂取した場合に、生体内の調節機構が働かずビタミン D 過剰症がより発生しやすい可能性が考えられる。

（【補足資料（４）】の事項２．について）

ビタミン D_3 を摂取したときの血中 $25(OH)D_3$ 濃度の上昇は、ベースラインの血中 $25(OH)D_3$ 濃度が小さい、すなわち体内のビタミン D が不足している状態の時に大きく、体内ビタミン D 量が比較的多い時には上昇が小さいと報告されました【補足資料（４）】。これは、ホメオスタシスにより、生体にとって必要な場合には血中 $25(OH)D_3$ 濃度が上昇し、必要でないときには上昇しないように、調節が効いていることを示していると考えられます。

一方、$25(OH)D_3$ を摂取した場合には、ベースラインの血中 $25(OH)D_3$ 濃度に関わらず、血中 $25(OH)D_3$ 濃度の上昇が同程度に見られたと報告されました【補足資料（４）】。これは、血中 $25(OH)D_3$ 濃度について、$25(OH)D_3$ 投与ではビタミン D_3 投与の場合と違って生体内の充足状態に合わせた調節が働かないことを意味していると考えられます。

$25(OH)D_3$ の上昇にともない活性代謝物である $1,25(OH)_2D_3$ の上昇が起こることも、評価書の中で複数の論文などを引用して記述されています。すなわち、ビタミン D_3 を過剰摂取した時よりも $25(OH)D_3$ を過剰摂取した場合に、生体内の調節機構が働かずビタミン D 過剰症がより発生しやすい可能性が考えられます。

といった内容を追加すると、変換効率の話よりも分かりやすくなるように思います（第 17 回 WG での横田先生のご発言と類似の内容です。）。

つまり、Ⅲ.一日摂取量の推計等の４．（３）で Quesada-Gomez ら（2018）【追２ 1-⑤】を引用して、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 $25(OH)D_3$ 濃度を上昇させるとはいえないとしていますが、これを生体反応の観点から記載してはどうかと思います。

記載場所としては、１．体内動態の（５）生理作用の項や２．ヒトにおける知見の項などが考えられると思いますが、要検討です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、（８）体内動態のまとめの項に脚注にて追記してみました。記載の要否、記載場所、記載内容についてご確認をお願いします。

松井専門委員：

今回のヒトにおける知見では、$25(OH)D_3$ 濃度の上昇にともない総 $1,25(OH)_2D_3$ 濃度の上昇が起こりますが、これはビタミン D が不足している場合であり、ビタミン D_3 過剰時には、血中 $25(OH)D_3$ は上昇しますが、血中総 $1,25(OH)_2D_3$ 濃度は変化しない又は低下することが一般的な解釈だと思います（（５）生理作用②ビタミン D 過剰時のメカニズムで記載）。$25(OH)D_3$ 過剰時の知見はないのでどうか分かりませんが、血中総 $1,25(OH)2D_3$ 濃度が上昇するとは考えにくいと思います。

ビタミン D_3 から 25(OH)D_3 への代謝についてですが、Quesada-Gomez ら（2018）は「There are no hard data to interpret these results as being due to feedback inhibition of the enzyme activity, but they fit with the Km and Vmax of the major enzyme Cyp2R1.（【追２　1-⑤】P1700　右カラム）」と記述しています。

ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 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_3 と 25(OH)D_3 の相対活性を反映している。循環血中における 25(OH)D_3 の半減期は 15 日とされており、1α,25$(OH)_2D_3$ の半減期は 10～20 時間であるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間と短い。一方、ビタミン D は脂肪組織などに蓄積するため全身での代謝は遅く、全身における半減期は約 2 か月と長い。〔（２）③〕

松井専門参考人：
「ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化は投与されたビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の相対活性を反映している。」→「ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 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_3 と 25(OH)D_3 の相対活性を反映している。」
相対活性はある物質の活性に対する他の物質の活性の比を示しています。修正した方が良いと思います。

事務局より：
ご意見のとおり修正しました。

松井専門委員：
確認しました。

＜代謝＞

~~○~~エ　25(OH)D_3 はビタミン D_3 の通常の代謝物であり、経口摂取された 25(OH)D_3 は体内でビタミン D_3 から生成される 25(OH)D_3 と同様に代謝されると考えられる。

~~○~~肝臓におけるビタミン D から 25(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）〔（３）⑩~~⑨~~〕。

~~○~~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)$_2$D 又は 24,25(OH)$_2$D に代謝される。この代謝は血中カルシウム濃度によって変化し、血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度（100 mg/L）未満に減少すると、副甲状腺から~~副甲状腺ホルモン（~~PTH~~）~~が分泌され、PTH により腎臓ミトコンドリア内にある 1α 位水酸化酵素の発現が活性化され、この水酸化反応を受けて 25(OH)D の 1α 位が水酸化され 1α,25(OH)$_2$D となる。血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度の範囲を超えると、腎臓の 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 はこの水酸化反応を受けて、24 位が水酸化され 24,25(OH)$_2$D となる〔（３）⑤【1】〕。

~~＜代謝＞~~

~~㋐~~一方、25(OH)D$_3$ は肝臓でヒト SULT2A1 によって選択的に結合し 25(OH)D$_3$-3-*O*-硫酸塩となることが報告されている。25(OH)D$_3$ が低濃度（50 nM）の場合には、25(OH)D$_3$-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)D$_3$ 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)D$_3$ に加水分解され、必要に応じて 25(OH)D$_3$ 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。〔（３）⑨④　Wong ら（2018)〕

~~㋑~~ビタミン D の分解産物の約 70%は胆汁中に排泄される（Jones (2014)）。〔（４）⑩　排泄（総説）（EFSA NDA パネル（2016））〕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)$_2$D と 25(OH)D-26,23-ラクトンなどに代謝される。〔（３）⑨⑩　代謝（総説~~（評価書）~~）（EFSA NDA パネル（2016））〕

~~㋒~~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)$_2$D 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 代謝物のために、DBP の容量を超えて、結合していない 25(OH)D 及び 1,25(OH)$_2$D が遊離し、これらが標的細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激するとの仮説がある（Bouillon ら（2008））。一方、1,25(OH)$_2$D 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)$_2$D 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））。〔（５）ビタミン D 過剰時

のメカニズム EFSA Journal（2012）〕

㋑ビタミン 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)$_2$D 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 D_3 又は 1,25(OH)$_2$D 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 D_3 の用量で、血中 25(OH)D 値が高くなる一方で 1,25(OH)$_2$D 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)$_2$D 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)$_2$D 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。〔（５）ビタミン D 過剰時のメカニズム IOM（2011）〕

㋒カ 体内動態に関して、乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 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】

[第 15 回 WG の記載]
柴田専門委員：
全身のビタミン D の代謝図（尿中への排泄，糞便中への排泄も含めて）を補因子と酵素名（CYP 名）を記して，さらに，細胞内のどこで（細胞内器官）起こるのかという図が記載してあると，読んでくれる人，さらに後に再評価する人が理解しやすいだろうなあと思いました．未解明な酵素反応は「？」を付けておけばよいと思います．また，動物実験ではわかっているが，ヒトでは証明されていない反応は明らかにされた動物名を記載しておけばよいのではと思います．ある程度推測を含めた評価時点での全身代謝図で良いと思います．新たな反応が分かれば，毒性評価の判断は変わってくるものと思います．

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
代謝図として、（３）代謝の項に新たに図 4 25(OH)D_3 代謝経路（酸化と抱合）と関連するヒト肝臓代謝酵素を追記しましたのでご確認をお願いします。

柴田専門委員：
確認いたしました．

松井専門委員：
Wong ら（2018）では説明がありません。評価書案でも図中のグルクロン酸抱合と 24,25(OH)$_2$ 以外の物質の説明がないのが気になります。

＜代謝及び排泄＞
Wong ら（2018）は、消化管に排泄された 25(OH)D_3-3-O-硫酸塩が再利用されると推察しています。したがって、硫酸抱合は排泄形態とは言い切れません。体内動態のまとめで記述

する必要はないかもしれません。もし示すならば、＜代謝＞が良いのでは？
　ここでは異化を示す必要があると思います。
　ビタミンDの分解産物の約70%は胆汁中に排泄される（Jones（2014））。ビタミンD分解の主な経路は、C23 ラクトン経路及び C24 酸化経路の 2 つであり Holick, 1999; Jones, 2014)。25(OH)D は 24,25$(OH)_2$D と 25(OH)D-26,23-ラクトンなどに代謝される。(⑨　代謝（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

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

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

1

２．ヒトにおける知見

事務局より：
以下は、第 17 回 WG 時の記載内容に、同 WG でのご意見等を踏まえ、加筆、修正したものです。

［第 17 回 WG 時の記載］
林専門参考人：
資料２－１と資料２－２拝見しました。ヒトにおける知見はなかなか断定的なことが言えずもどかしいですが、お送りいただいた資料の内容で良いと思います。

祖父江専門参考人：
資料２－１については、特にコメントありません。

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[31]（参照 33）【s29】。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89、90）【追２　5-①、追２　5-②】

事務局より：
第 17 回 WG のご議論を踏まえ、必要量に足りなければ、その程度に応じて不足のリスクが高くなる旨に言及しました。

本ワーキンググループは、25(OH)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、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を同様の指標として捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

25(OH)D_3 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)D_3 に係る介入試験

25(OH)D_3 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 25(OH)D_3 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】

［第 16 回 WG の記載］
事務局より：

[31] なお、他方で、「ビタミン D が欠乏すると、石灰化障害（小児ではくる病、成人では骨軟化症）が惹起される。一方、欠乏よりは軽度の不足であっても、腸管からのカルシウム吸収の低下と腎臓でのカルシウム再吸収が低下し、低カルシウム血症となる。これに伴い二次性副甲状腺機能亢進症が惹起され、骨吸収が亢進し、骨粗鬆症及び骨折のリスクとなる。」とされ、その摂取不足の回避の目的で目安量が設定されている。

1　エビデンステーブル（巻末に掲載）について、
（1）主要評価項目（血清 25(OH)D_3 濃度及び骨密度・構造）毎に表 51 及び表 52 に分けました。
　記載順は、
　－ プラセボ対照試験で試験期間の短い順（同じ試験期間の場合は古いものから新しいもの）
　－ それ以外で試験期間の短い順、発表年順（同じ試験期間の場合は古いものから新しいもの）
　の順に並べています。
（2）第 13 回 WG でのご議論を踏まえ、
　・「背景食・カルシウム及びビタミン D」
　・「血清 25(OH)D_3(ng/mL)・ベースライン及び投与後」
　を追加しました。
2　エビデンステーブルの記載順に、以下①～③を記載しています。

①　プラセボを対照とした比較試験

a．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：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 D_3（男性 5 名、女性 8 名）、25(OH)D_3（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、~~血清~~カルシウム及び~~血清~~ PTH 濃度を測定する無作為割付二重盲検試験が実施されている。なお、食習慣調査によると、被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[33]であり、各群間における有意差はなかった。

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

その結果、ビタミン D_3 投与群及び 25(OH)D_3 投与群（7 及び 20 μg/日）の

[32] 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

[33] 各群のビタミン D_3 背景食は表 51 ~~表 51~~ エビデンステーブルに記載

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、投与開始 10 週間後の 25(OH)D_3 7 μg/日群と比較した 25(OH)D_3 20 μg/日群の値は、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前と 10 週間後の血清 25(OH)D 濃度を比較すると、ビタミン D_3 投与群及び 25(OH)D_3 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較して有意な増加が認められたが、ビタミン D_3 投与群では 5 週間後に有意に増加していたが 10 週間後には増加に有意差は認められなかった。

一方、血清カルシウム濃度は、各投与群とも投与による変化は認められず、高カルシウム血症は発症しなかった。血清 PTH 濃度は、プラセボ及びビタミン D_3 投与群では変化がなかったが、25(OH)D_3 投与群では 5、10 週後の測定で有意な低下が認められた。全群において、被験者の健康への悪影響は認められなかったとされている。

Cashmanらは、摂取する25(OH)D_3とビタミンD_3の量をμg単位で表した場合、血清25(OH)D濃度の増加量により25(OH)D_3とビタミンD_3の効力を比較した場合、1日に補充される25(OH)D_3量は、ビタミンD_3量の4.2（対7 μg/日）及び5倍（対20 μg/日）に相当するとしている。（参照56）【54】

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20 μg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[34]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、本試験は、

・除外基準に該当しない50 歳以上の白人を対象としており、被験者が限定的である。
・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た。[35]
・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）[36]（参照12）【s30】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である。
・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

[34] 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 29 年 7 月食品安全委員会）において、ヒトにおける影響は、次のとおり分類されている。
1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化
2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化
3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化
4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

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

[36] ~~ビタミン D の~~食事摂取基準では、ビタミン D の 18 歳以上の目安量は 8.5 μg/日である。

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。

［第 17 回 WG 時の記載］
松井専門委員：
前に議論がありましたが本知見の背景の 25(OH)D のベースラインは 17 ng/mL 程度であり、国内の基準ではビタミン D 欠乏に相当します。この点を示した方が良いでしょう。②ビタミン D_3 を対照とした比較試験の e.（【追 3-d】）では「ベースラインの血清 25(OH)D が低い者が対象となっていた。」との記述があります。
また、この知見では背景食のビタミン D 量（4-7 μg/d）が示されています。食事摂取基準の目安量は 8.5 μg/d ですので、この点も示した方が良いかもしれません。

事務局より：
ベースラインの血清 25(OH)D 濃度及び背景食について留意点として追記しました。

事務局より：
WG の判断の記載を改めましたのでご確認お願いします。

b．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：A）（社内資料（伊藤（2016）））（再掲 1．（3）③）

健常人（日本人、女性、50～69 歳、閉経後、1 群 21～24 名：血清 25(OH)D 濃度 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 D_3 10 μg/日又は 25(OH)D_3 10 μg/日を毎朝食後に 1 回、112 日間、経口摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中の 25(OH)D、1,25$(OH)_2$D、カルシウム並及び~~に~~ PTH 濃度~~及~~並びに HbA1c 並及び~~に~~ 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 D_3 投与群及び 25(OH)D_3 投与群の血中 25(OH)D、1,25$(OH)_2$D 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、それぞれの投与群について投与開始前と比較して 25(OH)D 濃度は、ビタミン D_3 投与群、25(OH)D_3 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$(OH)_2$D 濃度は、ビタミン D_3 投与群、25(OH)D_3 投与群で同様に有意に増加したが、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

D_3 投与群、25(OH)D_3 投与群においては、カルシウム濃度が基準値（10.2 mg/dL）[37]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 D_3 投与群のみ有意に上昇したが、基準値内（4.6～6.2%）[37] 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）【43】

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[34]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・ビタミンD_3群及び25(OH)D_3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）[36]摂取していた。この摂取量はビタミンDの目安量[36]より多いが、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。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
社内資料（伊藤（2016））【43】については、NOAEL を得ることができない知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下については、評価書への記載を略しました。
・安全性評価のためには被験者数が少ない。
・試験期間が短い。終了時までに血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。尿中カルシウム排泄量又は腎機能が測定されていない。
・群間差について統計学的検定が実施されていない。
・被験者の募集方法に係る記載がない。
・社内資料であり、ピアレビューを受けていない。

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
背景食のビタミン D 量を記述しても良いかもしれません 。

事務局より：
留意点として背景食について追記しました。
[第 17 回 WG 後に追記]【43】の表４．を参照しました。

事務局より：
WG の判断の記載を改めましたのでご確認お願いします。

朝倉専門委員：

[37] 血液検査を委託した検査機関における基準値

本資料においては、対象集団が予防医療専門の医療機関受診者であり、健康志向の強い者が集まっていた可能性がある。魚の摂取量が多く、ビタミン D 摂取量が多いのはこの影響が大きいと考えられる。

背景のビタミン D 摂取量の高さに対し、血中の 25(OH)D 濃度が低い点は、リクルート時に過度の日光曝露の予定のないことが条件となっているため日常生活における日光曝露が少ない者が集まっていた可能性が考えられるが、詳細な情報は示されていない。

松井専門委員：

朝倉先生のコメントで納得しました。

留意事項に少なくとも「被験者のビタミン D 摂取量は目安量を満たしているが、血中 25(OH)D 濃度は不足を示している。」など何らかの説明を加えた方が良いでしょう。

事務局より：

留意事項として、「この摂取量はビタミン D の目安量より多いが、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。」を追記しました。

松井専門委員：

確認しました。

c．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：B[38]）（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)D_3 製剤を 10 μg/日毎朝食後に 1 回、112 日間、経口摂取させる無作為割付け二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中の 25(OH)D、1α,25(OH)$_2$D 濃度及び 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

[38] 本試験は、無作為割付け比較試験ではあるものの、プラセボ群と 25(OH)D_3 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。

その結果、血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D_3 群で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)D_3 投与群の血清濃度は、プラセボ群と比較し有意に高値（約２倍）であった。最終検査時の 1α,25(OH)$_2$D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D_3 群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)D_3 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、プラセボ群で増加し、25(OH)D_3 群で低下を示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[39]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）

【44】

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[34]で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・16週間後の血清1α,25(OH)$_2D_3$濃度は、25(OH)D群ではプラセボ群よりも有意に増加する。

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）[36]摂取していた。

ことに留意すべきと考えた。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
社内資料（清水及び伊藤（2017））【44】については、NOAEL を得ることができない知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下については、評価書への記載を略しました。
・女性の被験者について、閉経後の女性の占める割合が不明。
・試験期間が短い。終了時までに血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。測定結果が一部しか記述されていない（血圧の測定結果の記述がない）。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。
・被験者の募集方法に係る記載がない。
・社内資料であり、ピアレビューを受けていない。

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
背景食のビタミン D 量を記述しても良いかもしれません 。

事務局より：
留意点として背景食について追記しました。

[39] 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）

② ビタミンD_3を対照とした比較試験

ａ．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：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D_3を 60 µg/日又は 25(OH)D_3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$(OH)_2$D 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 D_3 投与群と比較して 25(OH)D_3 投与群では、血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度が有意に高く、それぞれ約 1.5 倍量高く認められた。また投与前と比較して、両投与群とも血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度は、投与 4 週間後からそれぞれ有意に増加が認められ、血清総 25(OH)D 濃度と遊離型 25(OH)D 濃度との間に高い相関性も認められた。なお、25(OH)D_3 投与群の血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度の増加はビタミンD_3投与群より迅速であり、前者で 30 ng/mL、後者で 8 pg/mL を超えていた。一方、血清 1,25$(OH)_2$D 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石症の報告はなかった。（参照 73）【51】

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[34]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。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
Shiehら（2017）【51】については、NOAELを得ることができない知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下については、評価書への記載を略しました。
・安全性評価のためには被験者数が少ない。多様な人種で構成されているものの、それぞれの人数も少数。
・試験期間が短い。終了時までに血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない
・血清25(OH)D濃度が16週で上昇傾向にあるように見え、試験終了時までに定常状態に至ったか不明。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回 WG でのご意見を踏まえ、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度に係る記載を修正しましたのでご確認をお願いします。

b．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：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)D$_3$ 又はビタミン D$_3$ 20 µg を 1 回/日、15 週間（試験Ⅰ）、25(OH)D$_3$ 又はビタミン D$_3$ 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)D$_3$ の血中動態を比較する試験が二重盲検無作為割付け並行群間比較試験として実施され、血清 1,25(OH)$_2$D 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 D$_3$ 投与群及び 25(OH)D$_3$ 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 D$_3$ 投与群（20 µg/日）及び 25(OH)D$_3$ 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 濃度について、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 D_3 投与群と比較して 25(OH)D_3 投与群では、より早く増加して投与開始時より有意に増加し、約 2.2 倍量高く認められた。また血清 1,25(OH)$_2$D 濃度について、25(OH)D_3 投与群では投与開始時と比較して有意に増加し、投与終了時には約 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/クレアチニン比においても両群間の差は認められず、25(OH)D_3投与群で血漿 PTH 濃度の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 53、54）【50、55】

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、本試験はにおいてヒトにおける影響の分類[34]で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・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である。

・25(OH)D_3投与群で収縮期血圧の僅かな低下（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/m^{2}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。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
Bischoff-Ferrari ら（2012）【55】、Jetter ら（2014）【50】については、NOAEL を得ることができない知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下については、評価書への記載を略しました。
・安全性評価のためには被験者数が少なく、腎機能が測定されていない等安全性評価のためには評価項目が乏しい。
・140 µg/週摂取の結果が示されていない。週１回140 µg摂取直後、翌日等の短期的な変化が不明である。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回 WG のご議論等を踏まえ、留意点を追記しました。ご確認をお願いします。

ｃ．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：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 のような投与群を設定して、ビタミン D_3 を 20 µg/日又は 25(OH)D_3 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)D_3 ~~及び代謝物~~、1,25$(OH)_2D_3$~~、~~及び 24,25$(OH)_2D_3$ 濃度、血清~~、~~及び尿中カルシウム~~及~~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)D_3 濃度は、全ての投与群で投与 1 か月において試験開始前と比較して有意に高かった。その後も 25(OH)D_3 の 5 μg 投与群を除いて 25(OH)D_3 濃度は更に増加し、試験終了時には、25(OH)D_3 の 10 及び 15 μg 投与群の血清 25(OH)D_3 濃度はビタミン D_3 20 μg 投与群よりも高値であった。1,25$(OH)_2D_3$ 濃度は、全ての投与群で増加したが、最高値[40]となった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。24,25$(OH)_2D_3$ 濃度は、各投与群で時間とともに増加し、その変化は 25(OH)D_3 濃度と相関していた。試験終了時の~~血清~~血漿 PTH 濃度は、15 μg 投与群で同時期の 5 μg 投与群よりも有意に低かった。試験終了時の~~血中~~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、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。（参照 58）【追２　1-③】

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15 μg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[34]で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・血清25(OH)D_3濃度は投与量に依存して増加している。
・25(OH)D_3の投与量に関わらず、血清25(OH)D_3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$(OH)_2D_3$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)D_3濃度 25～50 nmol/L（10～20 ng/mL）等）を満

[40] 血清 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度
ベースライン値：　68.0～79.4 pmol/L［28.3～33.1 pg/mL］
終了時：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］

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）[36]摂取していた。
ことに留意すべきと考えた。

[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)D_3 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$(OH)_2D_3$ 濃度もほぼ定常状態に達していることから、25(OH)D_3 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)D_3 の用量依存的に定常状態の血中 25(OH)D_3 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$(OH)_2D_3$ 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)D_3 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)D_3 濃度 500 nmol/L（200 ng/mL）以上のようですが、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)D_3 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。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回 WG のご議論を踏まえ、血清 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度の値及び留意点を追記しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：
背景食のビタミン D 量を記述しても良いかもしれません 。

事務局より：
留意点として背景食について追記しました。

d．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準 [32]：A）（Navarro-Valverde ら（2016））（再掲１．（１）⑨）

ビタミン D 欠乏状態の骨粗鬆症患者（女性、平均 67±6 歳、閉経後、40 名、ビタミン D 欠乏（血清 25(OH)D 濃度 38.7±4.2 nmol/L（15.5±1.7 ng/mL））））を 10 名ずつ 4 群に割り振り、表 32 のような投与群を設定して、それぞれビタミン D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（20 μg/日、266 μg を１回/週又は 266 μg を１回/2 週）を 12 か月間経口投与する無作為割付け並行群間比較試験が実施され、6 か月目及び 12 か月目に血清 25(OH)D 濃度、血清及び尿中カルシウム並びに、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 µg/日
②	25(OH)D_3	20 µg/日
③		266 µg/週
④		266 µg/2 週

その結果、ビタミン D_3 投与群（①群）と比較して 25(OH)D_3 投与群（②～④群）ともに、血清 25(OH)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(OH)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(OH)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(OH)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~~全群で投与前（ベースライン）より低値を示し~~、25(OH)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）

【53】

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 266 µg/週（一日当たりに換算して 38 µg）を摂取してもヒトにおける影響の分類[34]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・血清25(OH)D濃度について、12か月でなおも上昇傾向にあるように見え、終了時までに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。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。
・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。

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
　この知見ですが、1 年後の血清カルシウム濃度、6 か月後と 1 年後の尿中カルシウム/クレアチニンが上昇していると思われます。
　ANOVA で有意、Bonferroni procedure で群間差検定していることが示されていますが、留意事項に
　・群間差に関する統計学的検定結果の多くが本文および図表に示されていない。
を入れた方が良いでしょう。

事務局より：
　ご意見を踏まえ、血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム/クレアチニン比について追記し、また、留意事項を追記しましたので、ご確認をお願いします。

事務局より：
　「PTH は全群で投与前（ベースライン）より低値を示し、」の部分については、PTH のベースライン値が Table 1 に記載されており、Table 3 に記された PTH 値は、全部ベースライン値よりも低値であることから記載しています。
　異なる表（Table）のデータから、このような記載をしてよろしいかご確認をお願いします。

e．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準 [32]：A）（DSM 社社内資料（Kunz ら（2016））（再掲 1．（1）⑥）

健常人（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 のような投与群を設定して、ビタミン D_3 を 20 µg/日又は 25(OH)D_3 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)$_2D_3$、血清、尿中カルシウム及びクレアチニン、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、投与前（ベースライン）から投与終了までの血清 25(OH)D_3 濃度増加程度は 25(OH)D_3 投与群で有意に高く（10 µg 群：50.15 nmol/L（20.1 ng/mL）、15 µg 群：72.5 nmol/L（29.0 ng/mL）、20 µg 群：97.4 nmol/L（39.0 ng/mL））、ビタミン D_3 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 群で 2 倍以上の増加となった。全ての用量群で、投与約 80～100 日以内に血清中濃度は定常状態に達したが、25(OH)D_3 の 10、15 及び 20 µg/投与群は、ビタミン D_3 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)D_3 用量群で、1 µg 投与量当

たり約 5 nmol/L（2 ng/mL）の血清中 25(OH)D 値の増加が認められた。対してビタミン D_3 群では 1 μg 投与量当たりの血清中 25(OH)D の増加は、わずか約 2 nmol/L（0.8 ng/mL）であり、25(OH)D_3 投与群の 2.5 分の 1 であった。

1,25$(OH)_2D_3$ 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)D_3 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）【追 3-d】

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20 μg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[34]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/m^2）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。
・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。

事務局より：

補足資料（令和３年１１月２日付け）【補足資料（４）】の事項２．により、指定等要請者は、「Kunz らの試験では両摂取群で、試験開始時にベースライン値が充足している被験者は１例ずつのみであった（表 2、R112 及び R188)。」と説明しています。

留意事項である「・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 。」との記載の修正の要否をご検討ください。

f．非盲検比較試験（non-RCT）（科学的水準[32]：B[41]）（Barger-Lux ら（1998））（再掲１．（１）⑦）

健常人（男性、平均 28±4 歳、116 名（1 群 10～14 名））を対象に、表

[41] Barger-Lux ら（1998）では、25(OH)D_3 の体重当たりの投与量と Δ25(OH)D_3 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)D_3 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適切とはいえないと思われたが、総合的にはその科学的水準は B と分類した。

34 のような投与群を設定し、ビタミン D_3 を 8 週間、$25(OH)D_3$ を 4 週間、又は $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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 D_3、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）$1\alpha,25(OH)_2D_3$	0.5、1 及び 2 µg/日

その結果、各被験物質投与後の血清中濃度は、ビタミン D_3 投与群では血清ビタミン D_3 及び 25(OH)D 濃度が、$25(OH)D_3$ 投与群では血清 25(OH)D 濃度が、$1,25(OH)_2D_3$ 投与群では血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度が、それぞれ有意に増加して明らかな用量依存性を示した。また、ビタミン D_3 及び $25(OH)D_3$ 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 D_3 は、肝臓中で 25-ヒドロキシラーゼにより $25(OH)D_3$ へ水酸化されて、肝臓でのヒドロキシ化が飽和を伴う代謝の可能性があることから、$25(OH)D_3$ の増加は、血清中のビタミン D_3 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 D_3 250 及び 1,250 µg/日投与群、$25(OH)D_3$ 50 µg/日投与群、$1,25(OH)_2D_3$ 1.0 及び 2.0 µg/日投与群で、投与前（ベースライン~~時~~）と比較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 D_3 及び $25(OH)D_3$ 投与群では、血清カルシウム濃度への影響はなかった（$1,25(OH)_2D_3$ 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）【52】

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 50 µg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[34]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・ビタミン D_3 及び $25(OH)D_3$ 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）。
・$1,25(OH)_2D_3$ 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)D_3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。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
研究の質については、第 12 回及び第 13 回 WG において、B 又は C との種々のご意見をいただいています。これらご意見を踏まえ、B と判断することでよろしいかご確認をお願いします。

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

[第 13 回 WG の記載]
祖父江専門委員：
B　用量が設定され、前向きに観察されている

柴田専門委員：
興味のあるデータです．B にしておきます．

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

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
科学的水準については、分類する上で考慮すべき点について呈せられた意見の内容を付した上で B と分類することでよろしいか、ご確認をお願いします。
科学的分類を B と分類したのは、ほかに、清水及び伊藤（2017）【44】（①ｃ.）があり、同文献についても分類する上で考慮すべき点について呈せられた意見の内容を付しましたの

で、あわせてご確認をお願いします。

事務局より：
第 16 回 WG のご議論を踏まえ、血清 1,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度に係る留意点を追記しましたのでご確認をお願いします。

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．無作為割付け比較試験（RCT）（科学的水準[32]：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）

健常人（白人男女、60 歳以上（男性平均年齢 75.9 歳、女性平均年齢 73.7 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)D$_3$ 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割付け比較試験が実施され、血清 25(OH)D$_3$ 濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 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)D$_3$ 投与群の血清 25(OH)D$_3$ 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)$_2$D$_3$ 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)D$_3$ 投与群において有意な減少が認められた。また、25(OH)D$_3$ 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 74）【56】

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[34]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・25(OH)D$_3$群で尿中カルシウム排泄量値及び尿中カルシウム/Cr比がプラセボ群よりも増加（尿中カルシウム値：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。

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
Peacockら（2000）【56】については、NOAELを得ることができない知見であること等から、挙げていただいていた留意事項のうち、以下については、評価書への記載を略しました。
・安全性評価のためには被験者数が少ない。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。
・試験期間を通しての血清25(OH)D濃度の変化について詳細が不明。
・脱落者が多い。

[第 17 回 WG 時の記載]
松井専門委員：
Urinary calcium increased in the calcium supplement group (P<0.001) and the 25OHvitamin D_3 group (P<0.05).の記述があります。ご確認ください。

事務局より：
留意事項を次のとおり修正（尿中カルシウム値について追記）することについてご確認をお願いします。
・25(OH)D_3群で尿中カルシウム値及び尿中カルシウム/Cr比がプラセボ群よりも増加（尿中カルシウム値：P<0.05、尿中カルシウム/Cr比：有意差なし）している。

（２）25(OH)D_3に係る症例報告等

[第 16 回 WG の記載]
事務局より：
第 13 回 WG において、医薬品副作用の症例報告について評価書に記載することとされたことを踏まえ、以下ａ．～ｃ．を記載しました。

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_3 製剤）使用後の有害事象として 27 報の有害事象の報告を受け、有害事象は合計 159 件であった。主な有害事象の種類は代謝及び栄養性疾患（14 件）、神経系疾患（11 件）、一般的障害（9 件）及び胃腸系疾患（8 件）であった。27 例中 10 例（37%）で 1 件以上の代謝及び栄養性疾患の有害事象（高カルシウム血症（7 例）、高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症（2 例）並びにビタミン D 過剰症（2 例））が認められ、それらのうち 4 例（高カルシウム血症（3 例）及びビタミン D 過剰症（1 例））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)D_3 製剤の投薬中止後に回復した。（参照91）【【53】の参照文献 19 の参照 6】

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)D_3 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)D_3 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、高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症以外の原因が除外された。（参照92）【【53】の参照文献 19】

ｃ．症例報告（医薬品の副作用報告）（Martínez ら（2015））

動脈性高血圧、難聴、高脂血症、左脚ブロック、間欠性跛行の既往のある 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)D_3 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）、クレアチニン濃度は 2.1 mg/dL（基準値 0.7～1.2 mg/dL）、カルシウム濃度は 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）[42]、1,25$(OH)_2$D 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93）【【53】の参照文献 18】

（３）25(OH)D_3 に係るヒトにおける知見のまとめ

［第 17 回 WG の記載］
事務局より：
25(OH)D_3 に係るヒトにおける知見のまとめを作成しましたのでご確認をお願いします。

[42] 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。

①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。【追2　5-①、追2　5-②】

本ワーキンググループは、25(OH)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、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を同様の指標として捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

②イ　25(OH)D_3 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_3 又は 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度の上昇が認められた。

上記1.（8）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$(OH)_2$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。

25(OH)D_3 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。

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）より、医薬品として使用された 25(OH)D_3 製剤に起因する高カルシウム血症、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与又は慢性腎不全の既往歴のある患者であり、重篤な症状のものは入院加療を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動脈性高血圧、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)D_3 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。

④エ　乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 を摂取させた知見は提出されていない。【補足資料（1）-1】

（4）ビタミンDに係るヒトにおける知見

［第 16 回 WG の記載］
事務局より：
第 12 回 WG において提出を求めることとされた下記について提出された補足資料（令和 2 年 6 月 30 日付け）等を基に作成しています。

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

①　メタアナリシス及び介入研究

指定等要請者から、ビタミン D の高用量、長期間投与による有害事象のリスクについてレビューしたメタアナリシスが 2 報、また、健常者を対象にビタミン D を 100 μg/日以上又は長期間にわたり投与した報告が表 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 D_2 又は D_3 2800 IU/日（70 μg/日相当量）以上を 1 年間以上投与した無作為化対照試験を収集し、総有害事象、腎臓結石、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の累積相対リスクを調査するために、システマティックレビューを実施した。同グループは 2016 年に同様の調査発表をしており、前回の調査（2015 年 10 月）以降 2018 年 3 月までの研究論文を対象とした。選択基準は、ビタミン D_2 又は D_3 2800 IU/日（70 μg/日相当量）以上を 1 年間以上成人に投与し、総有害事象又はカルシウム関連の有害事象が一つでも認められた論文とされた。除外基準は、被験者に妊婦が含まれる場合、ビタミン D 以外の代謝物等を投与した場合、対照群に 600 IU/日（15 μg/日相当量）以上のビタミン D 又はビタミン D をボーラス投与した場合及び 1 群 10 人以下の場合とした。

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

ている。高カルシウム尿症について 3 報（被験者総数 276 名）が報告され、累積相対リスクは増加傾向にあったが有意でなかったとされている。

ビタミン D_2 又はビタミン D_3 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 D_2 又はビタミン D_3 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結論されている。（参照 89）【追２　5-①】

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 90）【追２　5-②】

血清 25(OH)D 濃度測定の結果がある 12 報（被験者総数は不明）から、投与後の群平均血清 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【追２　5-②の図２】として示され、投与量が 500 µg/日までは、血清 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ていると説明されている。これは、生体内において血清 25(OH)D を調節してビタミン D 摂取量変化の影響を緩衝する恒常性維持機能によるものと説明されている。投与量が更に増加した場合、血清 25(OH)D 濃度の用量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【追２　5-②の Table 1 参照】であることから、筆者は血清 25(OH)D 濃度が 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/日以上のビタミン D 摂取を要した【追２　5-②の Table 5 参照】ことから、筆者は、1000 µg/日をビタミン D 摂取の控えめな LOAEL に相当するとみなすことができると述べている。

1

2 **表 36 ビタミン D 投与試験の知見**

対象者 性別、年齢	摂取量（μg/日）	摂取期間	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中25(OH)D濃度変化（nmol/L（ng/mL））	有害影響	参照文献
健常者67名 男性 平均年齢38.7±11.2歳	0	20週	米国ネブラスカ州オマハ（北緯41.2度） 10月下旬投与開始、2月下旬又は3月上旬投与終了。 試験期間中、スキー旅行やメキシコ湾岸に滞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）	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を超える被験者はいなかった。	Heaney ら（2003）（参照94）【追2 5-③】
	25			12.0（4.8）		
	125			91.3（36.6）		
	250			158.4（63.5）		
健常者24名 男性 平均年齢31歳（22～47歳）	0	7週	スウェーデン国フッディンゲ（北緯約59度*） 試験は同国で25(OH)D濃度が最も低い2月から4月の期間中に実施。日光への過剰な暴露無し。 カルシウム摂取量は800 mg/日（摂取した食品の情報から算出。1日当たり0.5 Lの牛乳を摂取すること、チーズは摂取しないことを指示） ビタミンD含有医薬品の非摂取を確認	11（4.4）#（投与前値と比較し有意差あり）	血清1α,25(OH)$_2$D濃度に有意な変化は認められなかった。血清カルシウム、リン酸塩、クレアチニン、PTHなどのパラメータには投与群と対照群で有意な差はなかった。 尿中カルシウム量（24時間蓄尿）は、投与群で有意に増加。	Berlinら（1986）（参照95）【追2 5-④】
	約190（450 μgを週3回）			85（34.1）#（投与前値及び投与後の対照群と比較で有意差あり値）		
健常者98名（うち閉経後女性56名）、平均年齢52.2±1.0歳	15	1年	カナダ国、トロント地域（北緯約43度*） 日光の照射状況等 （記載なし） 背景食（記載なし） 薬物摂取 （記載なし（ただし、全身性疾患、ホルモン補充療法、骨密度に影響を及ぼす薬物摂取者は試験から除外））	23.7（9.5）#	血漿カルシウム濃度に大きな変化はなく、高カルシウム血症を発症した被験者はいなかった。	Fuら（2009）（参照96）【追2 5-⑤】
	100			92.9（37.2）#		
健常者61名、平均年齢41±9歳	25	2～5か月	カナダ国、トロント地域（北緯約43度） 1月又は2月に投与開始。 背景食（記載なし） 薬物摂取	25.4（10.2）#（投与3か月プラトーに達した時点での増加量）	血清カルシウム濃度に影響は認められなかった。 尿中カルシウム排泄量に影響は認められなかった。	Viethら（2001）（参照97）【追2 5-⑥】
	100			58.5（23.4）#（投与3か月プラトーに達した時点での増加量）		
健常者80名 年齢18～60歳 男女各40名	プラセボ	8週	カナダ国、トロント地域（北緯約43度） 1月4週に投与開始、4月1週に投与終了。 試験期間前後も含み、旅行などで日光に過剰に暴露される可能性のある候補者は除外。 ビタミンD強化チーズ（DC）、ビタミンD強化低脂肪チーズ（DLF）、又は液体ビタミンDサプリメント（食事と同時に摂取DS+群、別に摂取DS-群）を週1回摂取。 ビタミンDやミネラルに影響を及ぼすと思われる薬物や、ビタミンD代謝に影響を摂取している人は除外。	-4.3（-1.7）	血清カルシウム濃度は、ビタミンD投与群でプラセボ群と比較して増加傾向であったが、全被験者が正常範囲（2.2～2.6 nmol/L）内の値であった。 高カルシウム血症、高カルシウム尿症、その他の有害事象は	Wagnerら（2008）（参照98）【追2 5-⑦】
	100（700/週）			DC 65.3（26.2） DLF 69.4（27.8） DS+ 59.3（23.8） DS- 59.3（23.8）		

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））	有害影響	参照文献
			ビタミンDサプリメント400 IU（10 μg）/日以上摂取者は除外。		認められなかった。	
5108名、平均年齢65.9±8.3歳	プラセボ 約80（2500 μg/月）	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） 多量のビタミンDサプリメント摂取者は除外 50～70歳：>600 IU（15 μg）/日 71～84 歳：>800 IU（20 μg）/日 高カルシウム 血症、腎石症、サルコイドーシス、上皮小体疾患、胃バイパス手術の既往歴のある候補者は除外	・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定した結果、投与後の値はビタミンD投与群がプラセボ群よりもが50 nmol/L（20 ng/mL）以上高値であった。 ・ビタミンD投与群の血清25(OH)D濃度は、投与6 か月後に約2倍に増加したが、1、2、3年後の値に大きな変化はなかった。	・ビタミンD 投与群419名（16.5%）及びプラセボ群399名（15.8%）が一つ以上の有害事象を報告した（自己申告）。 ・報告された有害事象については、ビタミンD投与群とプラセボ群との有意差は認められなかった。	Malihiら（2019）（参照99）【追 2 5-⑧】

1 * の印のある緯度については、参考のため指定等要請者が調べて追記した。

2 # 指定等要請者により算出。投与後の平均血中濃度から投与前の平均血中濃度又は平均ベースライン濃度

3 を減じた。

4

5 **② ビタミンDの摂取に係る症例報告**

6 指定等要請者から提出されたビタミンDの摂取に係る症例報告は、表 37 の

7 とおりである。

8

9 **表 37 ビタミンD_3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	参照文献
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 ± 247［ 847 ～ 1,652 ］nmol/L（465.6±99.0［ 339.4 ～ 661.9 ］	重度の高カルシウム血症及びその他の中毒症状（腹部痙攣、嘔吐及び神経症状）を呈していた。10日間入院治療 血清カルシウム濃度は、3.99±0.33 mmol/L、血清25(OH)D濃度は、1,162 ± 247［847～1,652］nmol/L（465.6±99.0［339.4～661.9］ng/mL）、血清1α,25$(OH)_2$D 濃度（106 ± 86	Pettifor ら（ 1995 ）（参照100）【追 2 5-⑨】

			ng/mL）	pmol/L（44.2±35.8 pg/mL））が増加したのは3名のみであったが、血清遊離1α,25(OH)$_2$D濃度（856 ± 600 pmol/L（356.6 ± 250.0 pg/mL））は9名測定中6名で増加した。 血清遊離1α,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。	
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、悪寒のどの渇き、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1α,25(OH)$_2$D濃度は、266 pmol/L（110.8 pg/mL）、血清カルシウム濃度は、4.39 mmol/L であった。 63 歳 の 血 清 1α,25(OH)2D 濃 度 は 、 151 pmol/L（62.96 pg/mL）、血清カルシウム濃度は、3.82 mmol/L であった。	Vieth ら（ 2002 ）（参照101）【追 2 5-⑩】
男児1名2歳	15000 μg/日×4–日以上	ビタミンDサプリメントを推奨量より大量に摂取	（数値記載なし）血清ビタミンD濃度測定	疝痛、便秘で来院。血液検査で患者の高カルシウム血症。血清カルシウム濃度は、入院2日目に15.0 mg/dLまで増加。高カルシウムは14日間持続し、持続性高血圧を合併した。 血清ビタミンD濃度は、入院3日目がピークで470 ng/mL。	Barrueto ら（ 2005 ）（参照102）【追 2 5-⑪】
原発性副甲状腺機能亢進症患者（D欠乏） 女性2名（53歳、63歳）	53歳：7500 μg/日×8日 63歳：7500 μg/日×15日	量を誤って過剰投与した後、4か月間追跡	53歳：投与2か月目に150 ng/ml以上 63歳：投与1か月目に150 ng/mL以上 いずれも4か後には70 ng/mLに低下。	中等度の一時的な高カルシウム血症と高カルシウム尿症を引き起こしたが、毒性の臨床症状は観察されなかった。 最終投与1週間後のイオン化カルシウム濃度が、1人は1.35から1.41 mmol/Lに、もう1人は1.43から1.62 mmol/Lに増加した。イオン化カルシウム濃度及び尿中カルシウム/クレアチニン比は4か月で投与前の値に戻った。	Battista ら（ 2013 ）（参照103）【追 2 5-⑫】
健常者 男性1名56歳	100 μg/日×3年続いて200 μg/日×3年	食習慣：牛乳コップ2杯とその他乳製品を摂取	100 μg/日摂取期間：平均［値範囲］130［101～176］nmol/L（52.1［40.5～70.5］ng/mL）、200 μg/日摂取期間：260［189～485］nmol/L（104.2［75.7～194.3］ng/mL）	6年以上の摂取期間中、血清又は尿中のカルシウム濃度は正常範囲内であり、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症は発症しなかった。	Kimball ら（ 2008 ）（参照104）【追 2 5-⑬】
多発性硬化症患者 男性1名39歳	4 年間で、200 ～ 2200 μg/日に増加	乳製品非摂取治療のため、ビタミンDの他にビタミンB_{12}、テストステロン、医療用マリファナの処方	1,126 nmol/L（ 451.1 ng/mL）	ビタミンD投与量が最高値となったのち、血清カルシウム濃度が正常範囲（2.2 ～ 2.6 mmol/L）を超え（総血清カルシウム2.63 mmol/L）、尿中カルシウム：クレアチニン比が増加を示した。この時点でビタミンD_3摂取を中止し、中止2か月後に全ての生化学値は基準範囲内となり、血清25(OH)Dは約1/2の656 nmol/L（262.8 ng/mL）に低下した。	
多発性硬化症患者 女性1名40歳	開始2001年1月から 20 μg/日、2004年9月か	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105）

	ら100 μg/日、2005年12月から150 μg/日				【追２　5-⑭】

③　ビタミンDに係るヒトにおける知見のまとめ

[第 17 回 WG の記載]
事務局より：
　ビタミン D に係るヒトにおける知見のまとめを作成しましたのでご確認をお願いします。

a．高カルシウム血症又は高カルシウム尿症

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 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 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、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 nmol/L（80.1 ng/mL）よりかなり高く、Vieth（1999）は、この濃度に相当する 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/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。（参照~~考~~89、90、94、95、96、97、98、99）【補足資料（２）追２　5-①、5-②、5-③、5-④、5-⑤、5-⑥、5-⑦、5-⑧】

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 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、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~~考~~100、101、102、103、104、105）【補足資料（２）追２　5-⑨、5-⑩、5-⑪、5-⑫、5-⑬、5-⑭】

３．毒性

（１）遺伝毒性

25(OH)D_3 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)D_3 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（*in vitro*）	細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*）	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）【67】（参照 1）【概要書】
	マウスリンフォーマ試験（*in vitro*）	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）【69】（参照 1）【概要書】
染色体異常	染色体異常試験（*in vitro*）	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）【68】（参照 1）【概要書】
	小核試験（*in vivo*）	ラット（Wistar、雄、各群 5 匹）（骨髄細胞）	10、25、50 mg/kg 体重 2 回経口投与（24 時間間隔）	陰性	DSM 社社内資料（2016）（非公表）【70】（参照 1）【概要書】

~~［修正案］~~

以上の結果から、本ワーキンググループは、25(OH)D_3 の遺伝毒性は認められないと判断した。

［第 14 回 WG の記載］
伊吹専門委員：
25(OH)D_3 の遺伝毒性に関する社内資料【67】～【70】の確認、ならびに pub med での検索では該当論文は見つからなかったことより、評価書案記載の遺伝毒性について特段問題となる遺伝毒性はないという記載案で問題ないかと考えます。

［第 17 回 WG 時の記載］

事務局より：
25(OH)D_3 を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績からすると、［修正案］のとおりの記載ができるか、ご確認をお願いします。

伊吹専門委員：
事務局案通り、「遺伝毒性は認められないと判断した」との記載でいいと思います。

（２）急性毒性

25(OH)D_3 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)D_3 に関する急性毒性の試験成績

動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照文献
SD ラット （性別・匹数非公表）	> 320	DSM 社社内資料（1975） （非公表）【60】（参照 1）【概要書】
Wistar ラット （性別・匹数非公表）	> 200	DSM 社社内資料（2004） （非公表）【61】（参照 1）【概要書】

（３）反復投与毒性

[第 14 回 WG の記載]
事務局より：
亜急性毒性試験の結果が①及び②のとおり提出されています。なお、慢性毒性試験については PubMed で検索した結果、情報が得られなかったとして提出されておりません。

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

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）に、25(OH)D_3 製剤を表 40 のとおり投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。また、同系統ラット（雌雄、各群 5 匹）に 25(OH)D_3 製剤 0 又は 180 µg/kg 体重/日（25(OH)D_3 として）を 90 日間混餌投与した後、基礎飼料のみ与えて 28 日間飼育した回復性試験も実施されている。（非公表）【62】

表 40　用量設定

製剤（mg/kg 体重/日）	0（対照群）注	0.5	1.5	4.5	13.4 注
活性本体（25(OH)D_3）（µg/kg 体重/日）	0	7	20	60	180

注）回復性試験においても適用された用量

試験期間中に、20 µg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹が 4 週目の採血時に、180 µg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹が 27 日目に死亡したが、いずれも被験物質投与

との関連性はないと判断された。また、一般状態観察、摂餌量、体重及び体重増加量において被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

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

尿検査では投与終了時に以下の所見が認められた。

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

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

病理組織学的検査の結果、腎臓において、20 µg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で片側性にごく軽度から中等度の石灰沈着及び軽度の腎盂腎炎並びに 20 µg/kg 体重/日以上の投与群の雌で軽度の尿路上皮の過形成が投与終了時に認められた。雌の両側性の卵巣における間質細胞の肥大（軽度）の発生頻度が 60 µg/kg 体重/日以上の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)D_3 の前駆体であるビタミン D_3 の毒性として腎臓の石灰沈着等が知られていることから、腎臓の病理所見についてはさらにピアレビューを受け、所見の種類、発現部位、範囲、程度について総合的に判断した結果、本試験で見られた石灰沈着はビタミン D_3 の毒性所見とは合致しないとされ、病変の成因については、おそらくは投与された製剤中の他の成分の影響であろうとされている。

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

以上のことから、試験実施者は、雌雄共に被験物質投与に起因する毒性的影響は認められていないとして、本試験における 25(OH)D_3 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）【62】

本ワーキンググループは、腎臓の石灰沈着については、認められた所見がビタミン D_3 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)D_3 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)D_3 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)D_3 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）【63】

表 41 投与群の設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）	12	40	120

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

投与の影響とされる病理組織所見は表 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。

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

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

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

FDA CDER（2016）は、高用量の投与群でみられた雌の腎臓の石灰沈着の増加及び雄の尿結石を投与に起因した毒性としている本試験の結果を引用し、薬理作用に関連する影響と評価している（参照 68）【追 1-a-⑧】。

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。

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

rasH2 マウス（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl、雌雄、各群 25 匹）に 25(OH)D_3 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 試験群の設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）[注]	3	10	33

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

その結果、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学的検査において、被験物質の投与の影響は認められなかった。被験物質投与群（雄）に、肉眼的検査における用量相関的な肺結節/腫瘤の発生頻度の増加傾向並びに病理組織学的検査における用量相関的な肺気管支肺胞腺腫及び気管支肺胞腺癌の発生頻度の増加傾向が認められた。気管支肺胞腺腫及び気管支肺胞腺癌は、

rasH2 マウスの雄で一般的に認められる腫瘍であり、また、これら肺の腫瘍性病変の発生頻度は試験実施施設の背景データ及び他の文献値と同等であり、かつ、いずれも対照群と比較して発生頻度に有意差はなかった。

これらの結果より、FDA CDER（2016）は、本試験条件下において、25(OH)D_3に発がん性は認められないとしている。（参照 68）【追 1-a-⑧】

（５）生殖発生毒性

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

SD ラット（各群雄 10 匹、雌 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3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）【65】

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に低下したが有意差は認められなかった。12 μg/kg 体重/日投与群の雌親動物１例で死産（死産児数 10 匹）が認められて平均死産児数が対照群と比べ高値となったが、用量相関性が認められなかった。（非公表）【65】

FDA CDER（2016）は、生殖能、妊娠及び出産に対する影響は認められなかったとしている。（参照 68）【追 1-a-⑧】

本ワーキンググループは、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 40 μg/kg 体重/日と判断した。

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日が妊娠 0 日；雌、各群 12 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3を、表 45 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。（非公表）【65】

表 45 用量設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）注	12	40

注）対照群には媒体（コーン油）のみ投与

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

＜母動物＞

・投与群の母動物の体重が対照群に比べて低かった。

＜胚・胎児＞

・12 µg/kg 体重/日投与群の 1 腹での胎児数が 5 匹のみであったために当該投与群の平均同腹児数が対照群に比べて低値であった。

・40 µg/kg 体重/日投与群の胎児 1 匹に肋骨の骨格異常が認められた。

・12 µg/kg 体重/日投与群の矮小な胎児 1 匹に頭蓋骨の未骨化及び第 5 中手骨欠損が認められた。（非公表）【65】

FDA CDER（2016）は、本試験結果及び下記③ラット発生毒性試験とともにラット発生毒性試験として総合的に評価して、催奇形性は認められないとしている。（参照 68）【追 1-a-⑧】。

本ワーキンググループは、母動物に対する一般状態並びに生殖及び胎児の発生に係る NOAEL は本試験の最高用量の 40 µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した。

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日が妊娠 0 日；雌、各群 12 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 を、表 46 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。（非公表）【65】

表 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）【65】

FDA CDER（2016）は、上記②ラット発生毒性試験とともにラット発生毒性試験として総合的に評価して、投与群において母動物の体重増加抑制や胎児の骨格異常が増加したが、催奇形性は認められないとしている（参照 68）【追 1-a-⑧】。

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

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

SD ラット（雌、各群 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 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）【65】

FDA　CDER（2016）は、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質の影響は見られなかったとしている。（参照 68）【追 1-a-⑧】

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

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

妊娠ダッチベルテッドウサギ（交配日が妊娠 0 日；雌、各群 15 又は 18 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 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。（非公表）【65】

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/日以上の投与群で、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加した。この結果から、25(OH)D_3 は 25 μg/kg 体重/日以上の用量でウサギの胎児に催奇形性を示すとしている。（非公表）【65】

FDA CDER（2016）は、25 μg/kg 体重/日以上の用量で骨格異常及び解剖学的奇形が見られたとしている。（参照 68）【追 1-a-⑧】

指定等要請者は、ウサギはビタミン D に対して極めて感受性が高く、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）【概要書、66】

本ワーキンググループは、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 μg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 μg/kg 体重/日と判断した。25 μg/kg 体重/日以上の投与用量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

1　　について留意する必要があると考えた。

［第 14 回 WG 時の記載］
事務局より：
　ウサギでは、25 µg/kg 体重/日以上の投与群で骨格異常が認められています。
　WG の判断についてご確認をお願いします。

2

［第 15 回 WG 時の記載］
事務局より：
　第 14 回 WG の議論等を踏まえ、WG の判断について追記しました。ご確認をお願いします。

宇佐見専門委員：
　母動物の生殖に及ぼす影響と発生毒性は別です。
　「母動物に対する一般毒性及び生殖に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日」としてください。
　妊娠率や出産率といった生殖能に対する影響「生殖毒性」ではなく、卵巣（妊娠黄体数）と子宮（生存胎児数、吸収胚数）の生殖器における影響を評価した結果なので、「生殖に係る」が適切と思われます。
　必然性はないのかもしれませんが、生殖に関する影響は見られなかったという意味で記載するべきだと思います。

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

宇佐見専門委員：
　（「母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められたものであり、」の部分について）母動物で影響のない投与量であることは必ずしも重要ではありません。
　母動物で影響のある濃度で発生毒性が認められるものはよくあります。
　また、母動物に影響がなかったというと、高カルシウム血症のためであるという根拠が無くなります。
　「母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められたものであり、」はなしのままでお願いします。

北條専門参考人：
　母体毒性が認められなかった用量での発生毒性影響の発現については、ADI を求める際の追加の安全係数を考慮する際に関連するものと思われます。
　私としては「ヒトに対する催奇形性に留意する必要があるのではないか」と思っております。

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

留意する必要があるのは、高カルシウム血症となった場合には胎児に影響があるかもしれないと言う意味だけです。
当該ウサギが高カルシウム血症であったというデータも無いので、考慮ではなくて留意だと思っています。
高カルシウム血症のデータが無いので、単に催奇形性有りでもよいとおもいますが、留意したいと思います。
ということで、「母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められたものであり、」は必要は無いと思います。

1

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
本ワーキンググループの判断については、ご担当の先生方と相談の上修正しましたのでご確認をお願いします。

また、「ウサギは・・・要求量以上のカルシウムを吸収することから」、の部分は、原文（「However this animal is very sensitive to vitamin D, as it absorbs normally more calcium from its diet than required.」【66】）を確認の上、「ウサギは・・・必要以上にカルシウムを吸収することから、」に修正しましたのでご確認をお願いします。

2

[食品健康影響評価の取りまとめの方向・たたき台の作成時の記載]
事務局より：
ウサギにおける血清カルシウム濃度の上昇と催奇形性の関係についての参考として、Calcipotriol (MC903)の生殖・発生毒性試験（第 3 報）―ウサギ皮下投与による器官形成期投与試験―. J Toxicol Sci. 1996; 21 Suppl 2:425-38.【s38】を提供いただきました。これを踏まえ追記すべき内容はございますでしょうか。

北條専門参考人：
文献【s38】を引用した記載を追加されてはいかがでしょうか。
【s38】の「実験結果」の 2.3）胎児の骨格検査で「これら各異常の出現率には、MC903 投与各群と対照群との間に有意差は認められなかった。」との記載から、最高用量の 5 µg/kg 群においても投与による骨格異常はなかったと推測されます。一方、「考察」の項では、第 1 回試験の投与群（1, 2.5 および 5 µg/kg 群）の母ウサギの剖検で観察された大動脈内腔の粗造・白色化や腎臓の顆粒状白色化について、松沢ら（1989a）を引用して、「MC903 の過剰投与による血清カルシウム濃度の上昇に起因すると推察された。」との記載があるので、前述の骨格検査結果を合わせて考えると、母ウサギの血清（血中）カルシウム濃度が上昇した状態でもウサギ胎児には投与による骨格異常はなかったと推測されます。したがって、【s38】を根拠に血中カルシウム濃度との関係に係る記載を WG の判断として記載してはどうかと思います。
（修正案）
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/日以上の投与用量でウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、血中カルシウム濃度との相関性は必ずしも明らかではなく（参照##）【s38】、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た奇形であることから、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。

宇佐見専門委員：
文献【s38】に関する記載に関しては、「血中カルシウム濃度との相関性は必ずしも明らかではなく（参照##）【s38】、」が他の試験に関することが分かる様にと言うことと、当該試験でも血中カルシウム濃度は測っておらず、カルシウム濃度の上昇によると思われる所

見が認められているだけなので、例えば「（血中カルシウム濃度との関連については）血中カルシウム濃度の上昇を示唆する所見が認められた類縁物質のウサギ試験においては発生毒性が認められておらず（参照##）【s38】、」のようにしてはどうかと思います。

（修正案）

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/日以上の投与用量でウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、血中カルシウム濃度の上昇を示唆する所見が認められた類縁物質のウサギ試験においては発生毒性が認められておらず（参照##）【s38】、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た奇形であることから、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。

北條専門参考人：

【s38】の1 µg/kg以上の用量では胚・胎児死亡率の増加（発生毒性徴候）が認められているので、修正案を修正させていただきました。

（修正案）

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/日以上の投与用量でウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、母動物に血中カルシウム濃度の上昇を示唆する所見が認められた類縁物質のウサギ発生毒性試験においては胎児の骨格奇形が認められておらず（参照##）【s38】、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た奇形であることから、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)D_3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

~~［修正案］~~

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)D_3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

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。

[食品健康影響評価の取りまとめの方向・たたき台の作成時の記載]
事務局より：
いただいたご意見を踏まえ、次の［修正案１］～［修正案３］を作成しましたので、ご検討をお願いします。
［修正案３］の場合には、脚注イ及びロの要否及び内容についてもご確認をお願いします。

［修正案１］

発生毒性については、ウサギ発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975））において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、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た発生毒性を示唆するものであり、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。

［修正案２］

発生毒性については、ウサギ発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975））において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児でみられた骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物に毒性影響が認められない用量で胎児の骨格奇形が発生していることから、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。

［修正案３］

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、25 µg/kg 体重/日以上の投与群で胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日、また、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/日と判断した*（胎児の発生毒性に係る NOAEL と母動物に対する一般毒性に係る NOAEL の記載順序を入れ替えました。）*。ウサギの胎児でみられた骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物に毒性影響が認められない用量で胎児に認められたことから[脚注イ]、ヒトに対する安全性[脚注ロ]について留意する必要があると考えた。

脚注イ　母動物に毒性影響が認められた場合に胎児に認められた影響は、被験物質の直接的な影響のみならず、当該母動物の毒性影響が間接的に胎児に影響しているということも考え得る。母動物に毒性影響が認められない用量で胎児に影響が認められた場合は、被験物質の胎児への直接的な影響をより示唆するものといえる。

脚注ロ　発生毒性試験の結果から、胎児への影響のほか、発達中の骨に影響する可能性も懸念される。

北條専門参考人：
「毒性のまとめ」としては、簡潔で主旨が述べられた［修正案２］の記載が適切ではないかと思われます。

宇佐見専門委員：
私としては３案から選ぶならば、細かく説明している［修正案３］でよいと思います。
ただし、以前から言っているように、「母動物に毒性影響が認められない用量で胎児に認められたことから、」という表現はいらないと思います。
脚注イをみても、このことがヒトでの安全性について留意する必要につながる理由は分かりません。
母動物に影響がある用量でしか発生毒性が認められないような場合でも、ヒトでの安全性について留意する必要があると思います。
どうしてもいれるならば、「母動物に毒性影響が認められない用量で胎児に認められていないこともあり、よりヒトに…」のようにすれば、重要な理由にはならないのでよいと思います。

北條専門参考人：
宇佐見先生の修正案の記載について誤植と思われるか所を修正しました。
［修正案３］
発生毒性については、（中略）。ウサギの胎児でみられた骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物に毒性影響が認められない用量で胎児に認められていることもあり[脚注イ]、よりヒトに対する安全性[脚注ロ]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)D_3 の最小の NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

［第 15 回 WG 時の記載］
事務局より：
第 14 回 WG の議論等を踏まえ、毒性のまとめを作成しました。ご確認をお願いします。

髙須専門委員：
毒性のまとめの記載に関して、特段の追加のコメントはございません。

林専門参考人：
特にコメントはありません。

[第 17 回 WG 時の記載]
宇佐見専門委員：
（ウサギの胎児に誘発された骨格奇形について）この奇形がヒトに外挿できるのであれば、催奇形性を有する化学物質を食品添加物として用いることについて議論が必要ではないかと思います。催奇形性はヒトへの外挿が難しいので、ラットでは催奇形性が認められないこと、およびウサギがビタミン D 関連の催奇形性の試験動物としては適していないかもしれないこと、を含めて外挿に関する判断をするべきだと思います。食品安全委員会として、最低 NOAEL に基づいて機械的に判断するというルールなのであれば文案でよいのかもしれませんが、日本では薬害以来、催奇形性に対して国民感情が敏感なので議論した方が良いと思います。

北條専門参考人：
ウサギの胎児でみられた骨格奇形がヒトには外挿されないとは完全に否定できないと思われるので、私としては「ウサギの胎児でみられた骨格奇形が、作用機序は不明であるものの、母動物に毒性影響が認められない用量で胎児の骨格奇形が発生していることから、（ヒトに対する催奇形性や追加の安全係数を含めて）ヒトに対する安全性について留意する必要

がある」のではないかと思われます。 事務局より： 　発生毒性について、（５）⑤と同様に修正しました。ご確認をお願いします。

1

1　Ⅲ.一日摂取量の推計等

2

[第 10 回 WG で確認された論点]

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

特に、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品（以下「カプセル等」という。）を 1 日 1 錠（要請者は 200 mg と仮定）摂取することで 25(OH)D_3 を 10 μg/日摂取するという指定等要請者の推計は、カプセル等の摂取量を 200 mg/日以下に管理できる場合に限って妥当と考えられる。ULadd 等と摂取量の比較の参考として、WG で摂取量推計を実施するために、1 日あたりのカプセル・錠剤等の摂取量の目安（1 日 1 錠という目安が表示されていた場合に誤ってどの程度摂取しうるか）を仮定することはできるか。

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

（3）日光ばく露によるビタミンD_3の体内での合成量についても推計が必要ではないか。その際、季節や緯度、日照度による変動の幅についても、確認することが必要ではないか。

3

[第 14 回 WG 時の記載]

事務局より：

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

1．使用対象食品の喫食量に栄養成分関連添加物の使用量を乗じて求める摂取量

2．バックグラウンドとして食品等から摂取する量

の順で記載し、さらに

3．日光ばく露による体内での合成量

を記載しています。

（2）なお、乳児・小児等の特定の集団に関する摂取量推計は、ヒト知見で提出された資料の範囲等も踏まえ、乳児・小児等に対しても食品健康影響評価が可能か否かの検討も含め、必要に応じて検討したいと考えております。

石見専門委員：

3-17 歳の未成年者の中には、ビタミンDを含む食品やサプリメントを摂取しているケースがあります。このような場合は、主として親が子供にビタミンDを含む食品を摂取させています。小児のビタミンD過剰摂取について検討する必要があると考えます。

瀧本専門委員：

小児については、石見先生のコメントに同意です。また、授乳婦が摂取した場合に母乳に分泌されるとの報告もあるので、母乳栄養児についても検討してはいかがでしょうか

石見専門委員：

乳児は 1 歳未満であり、瀧本先生がご指摘のように母乳からの摂取が問題となりますが、小児は親がサプリメントとして与える実態が明らかになっており、両者は別途評価する必要があると考えますので、表記としては、「乳児等」から「乳児・小児等」としたほうが良いと考えます。

事務局より：

ご意見を踏まえ、上記（2）中、「乳児等」は「乳児・小児等」に修正しました。

4

[第 17 回 WG 時の記載]

石見専門参考人：

消費者庁から本年８月に発出された「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の調査結果等について」及びその報告書【s51】等を引用しては如何でしょうか。
（https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/nutrient_declearation/vitamin_d/）

事務局より：
消費者庁が令和３年８月に公表した「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）」【s51】については、３．（２）で引用しました。

事務局より：
「いわゆる「健康食品」に関する報告書」（2015）【s50】について、３．（２）で引用しました。

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
Ⅲ.一日摂取量の推計等の構成は、第 15 回 WG でのご議論を踏まえ、記載順序は、１．現在の摂取量
２．日光ばく露による体内での合成量
３．使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D3 の摂取量
としていますが、「日光ばく露による体内での合成量」を「現在の摂取量」に含めた方がよいか等、更に思案中です。追って、適宜、ご相談いたします。

柴田専門参考人：
今のままで良いと思いました。

25(OH)D_3 はビタミン D_3 の通常の代謝物である。そこで、ビタミン D_3 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。

[第 16 回 WG 時の記載]
事務局より：
以下の１．（１）及び３．（１）の推計には、食品の平均摂取量（g）として国民健康・栄養調査報告から国民平均（１歳以上）の値を用いています。
国民健康・栄養調査報告から、年齢階級別の食品の平均摂取量（g）及び当該各平均摂取量（g）を用いて推計した年齢階級別の 25(OH)D_3 の摂取量は、参考資料１のとおりとなりました。
栄養指針では、第２章第３「食品等からの摂取量を併せて考慮する場合には、その平均値のみならず中央値や分布も検討するとともに、摂取量の最大値も検討する。」等とされていることを踏まえ、25(OH)D_3 については、現在の摂取量[ア]と添加物由来の摂取量（通常の食品形態の食品からの摂取量）[イ]の合計が最大となる、60～69 歳の食品の平均摂取量（g）を用いて推計することとしてはいかがでしょうか。

参考資料１からの抜粋：25(OH)D_3の摂取量

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

平均値（μg／人／日）

石見専門委員：
妥当であると考えます。

柴田専門委員：
良いと思います.

1

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回栄養 WG でのご議論を踏まえ、１．（１）（現在の 25(OH)D_3 の摂取量）及び３．（１）（通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D_3 の摂取量）については、60～69 歳の食品の平均摂取量（g）を用いて推計するよう修正しましたのでご確認をお願いします。

2

3 **１．現在の摂取量**

4

［第 16 回 WG 時の記載］
事務局より：
第 15 回 WG においてご指摘のあった、日本食品標準成分表２０２０年版（八訂）（令和２年１２月）の公表に伴い、現在の摂取量について修正すべき点がないかご確認をお願いします。

石見専門委員：
表 50 の卵類に含まれる 25(OH)D_3 の量は、①0.38 及び、②0.1～1.5 μg/100 g です。日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）では、ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 を合計量として、鶏卵（全卵）生 3.8 μg/100 g、ゆで 2.5 μg/100 g と記載されています。これらより、参考資料から作成した表 50 の卵類に含まれる 25(OH)D_3 の最大値、1.5 μg/100 g（15 μg/kg）は妥当であると考えられます。

柴田専門委員：
表 50 の計算方法で良いと思います.

5

［第 17 回 WG 時の記載］
石見専門委員：
前回第 16 回のワーキンググループで、食品成分表 2020 年版では、鶏卵（全卵）の生の場合は、ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 を併せて 100 g 当たり 3.8 μg とされており、また、ビタミン D の代謝物を含まない場合は 1.3 g という記載があるので、そうすると、25(OH)D_3 は 100 g 当たり 2.5 μg が含まれていることになります。この値は、Schmid ら、Dunlop らの最大値である 1.5 μg/100 g と比較して、1 μg 多いので、100 g 当たり 2.5 μg を使ったほうがいいというふうに述べました。

改めて食品成分表2020年版（八訂）を確認しましたところ、食品群別留意点の12)卵類には、「なお、「全卵」の「生」及び「ゆで」のビタミン D の値については、25-ヒドロキシビタミン D_3 の分析値の 5 倍量を生物効力値として合算したものを成分値とした。」との記載がありました。

2015 年までは「卵類は、ビタミン D の他にビタミン D 活性代謝物として 25-ヒドロキシビタミン D（25-OH-D）を含む」との記載のみでした。

成分表 2020 年版では、鶏卵（全卵）で生の場合、25(OH)D_3 の分析値としては、結局、2.5/５＝0.5 μg/100g（＝5 μg/kg）となります。

そうすると、卵類の 25(OH)D_3 の含量としては、Dunlop ら（2017）の報告の最大値である 15 μg/kg の方が大きいので、こちらを採用するのが適当であると考えます。

（１）25(OH)D_3

指定等要請者は、食品中からの 25(OH)D_3 の一日摂取量を以下のように推計している。（参照 1）【概要書】

25(OH)D_3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、106）【54、72】

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)D_3 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107、108）【71、73】

本ワーキンググループは、各食品群における 25(OH)D_3 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)D_3 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、後記３．（１）で添加物由来の 25(OH)D_3 の一日摂取量が最大となった 60～69 歳では 1.33 μg/人/日と推計された。後記３．（１）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)D_3 の一日摂取量として推計した。（参照 113）【s31】

1 **表 49　各食品群における 25(OH)D_3 の含量及び推定一日摂取量**[注1]

食品群			25(OH)D_3 含量（μg/kg）			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 107）【71】	② Dunlop ら（2017）（参照 108）【73】[注7]	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2]	－	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3]	－	12	0.2	0.0	0.2	0.0024	0.0	0.0024
	鳥肉	鶏肉	2.0～2.5[注4]	－	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3]	－	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5]	－	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6]	－	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

2 ND：検出されず。

注１）－　情報なし。
注２）文献中には 69.3 μg/kg の値があったが、他との差が大きいため指定等要請者は除外。また、「ハム、ソーセージ類」に対応するデータがないことから、指定等要請者は豚肉の値を用いている。
注３）食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者はラム肉の値を用いている。
注４）食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者は鶏肉の値を用いている。
注５）0.042～0.37 μg/L を、100 mL=103.2 g（日本食品成分表七訂（2015））を用いて換算。
注６）食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者はクリームの値を用いている。
注７）原著では μg/100 g の単位で記載

［第 14 回 WG 時の記載］
事務局より：
　指定等要請者の推計の方法に基づき、最新の国民健康・栄養調査報告の食品群別食品摂取量のデータを用いて推計しています。この推計が妥当か、ご確認をお願いします。

柴田専門委員：
　妥当である.

石見専門委員
　特に問題ないと考えます

瀧本専門委員
　問題ございません。

（２）ビタミンD

令和元年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）によれば、日本人のビタミン D の一日摂取量は国民平均（1 歳以上）で平均 6.9 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 113）【s31】

また、「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」策定検討会報告書によれば、健康成人（男女各 121 名）を対象に、全国 4 地域において 4 季節 4 日間（合計 16 日間）にわたって半秤量式食事記録が取られた調査の結果、ビタミン D の摂取量の中央値は、30～49 歳男性（54 名）、51～81 歳男性（67 名）、30～49 歳女性（58 名）及び 50～63 歳女性（63 名）において、7.2、11.2、5.9 及び 8.9 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）【s29】

栗原ら（2018）によれば、熊本県玉名市（北緯 32° 55′）の病院職員の 23～58 歳の男女 40 名及び長野県東御市（北緯 36° 20′）の介護施設職員を対象に、簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いた食事調査を行った結果、103 名全体の中央値は、12.2（第 1 四分位数:7.9、第 3 四分位数:17.5）μg/日であった。（参照109）【追　5-b】

西脇ら（2018）[43]（参照110）【s52】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111）

[43] なお、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。

【追　5-c】

事務局より：
西脇ら（2018）【追　5-c】の内容について、英文論文（Asakura ら（2020））【s52】の提供を受けましたので、脚注に追記しました。

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）【補足資料（１）-1】

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。

［第 14 回 WG 時の記載］
事務局より：
調査対象は男女各 121 名ですが、全国 4 地域において 4 季節にわたり、各 4 日間の合計 16 日間に及ぶ調査結果を引用し、また、同調査結果のうち、摂取量の最大値として、51～81 歳男性（67 名）の 11.2 μg/日を記載した案としています。ご確認をお願いします。

柴田専門委員：
妥当である.

石見専門委員：
妥当であると考えます

瀧本専門委員：
問題ございません。

２．日光ばく露による体内での合成量

指定等要請者は、日本における日光ばく露によるビタミン D_3 の体内での合成量は、変動幅が大きいが、とりうる最大値を推計するため、皮膚で生合成されるビタミン D_3 量が測定された 7 月の神戸市の報告（600 cm^2 の皮膚[44]で 17.9 μg/日）に対して、神戸市の紫外線量と国内で紫外線量の高い那覇市（7 月の紫外線量が最も高い）の紫外線量の比（約 1.2 倍）を用いて約 21.5 μg/日と推計している。（参照 27）【補足資料（１）-2】

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、日本における日光ばく露によるビタミン D_3 の体内での合成量は、最大 21.5 μg/人/日と推計した。

[44] 顔面及び両手の甲の面積に相当

3．使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D_3 の摂取量

（1）通常の食品形態の食品からの摂取量

指定等要請者は、通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D_3 の一日摂取量を以下のように推計している。（参照 1）【概要書】

本品目はビタミン D_3 の代替使用を見込んでいる。現在市場にあるビタミン D 強化食品を調査し、25(OH)D_3 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)D_3 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112、1）【59】【概要書】

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)D_3 の一日摂取量を 7.39 μg/人/日と推計した。（参照113）【s31】

表 50　使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D_3 の推定一日摂取量（カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品を除く）

食品群			食品の平均摂取量（g）			25(OH)D_3 の規格基準案の上限値（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	その他の嗜好飲料		511.8	440.1	594.8	10	5.118	4.401	5.948

料類								
合計		650.4	606.0	738.8		6.504	6.060	7.388

[第 17 回 WG 時の記載]
事務局より：
第 16 回 WG における議論を踏まえ、使用基準策定後の通常の食品形態の食品からの 25(OH)D_3 の摂取量を修正しましたのでご確認をお願いします。

（２）カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からの摂取量

指定等要請者は、通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D_3 の一日摂取量を以下のように推計している。

現在一日に摂取する重量が約 100～300 mg 程度であるビタミン D を配合したサプリメントが流通している（参照114）【78】。指定後はビタミン D から 25(OH)D_3 への代替が想定されるため、使用基準案の上限値（1 kg につき 50 mg）まで 25(OH)D_3 を使用したサプリメントを、一日 200 mg 摂取した場合を想定し、一日摂取量は 10 µg/人/日と推計した。（参照 1）【概要書】

本ワーキンググループとしては、現在、ビタミン D のサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し[45]（参照115）【s50】、[46]（参照116）【s51】、一日摂取量は 15 µg/人/日と推計した。

[第 17 回 WG 時の記載]
石見専門参考人：
消費者庁から本年８月に発出された「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の調査結果等について」及びその報告書【s51】等を引用しては如何でしょうか。
（https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/nutrient_declearation/vitamin_d/）

事務局より：
消費者庁が令和３年８月に公表した「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）」【s51】については、Ⅳ.食品健康影響評価で引用しました。

石見専門参考人：

[45] しかしながら、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。

[46] 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。

引用を確認しました。

1

2

［第 14 回 WG 時の記載］
事務局より：
本ワーキンググループとしての考えを記載するに当たって、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品（サプリメント）からの摂取量について、指定等要請者は、「一日 200 mg 摂取した場合を想定し」、使用基準案の上限値を乗じて一日摂取量は 10 μg/人/日と推計していますが、この推計は妥当でしょうか。
あるいは、現在、ビタミン D のサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定した推計が妥当でしょうか。（この場合、300 mg に使用基準案の上限値を乗じると、一日摂取量は 15 μg/人/日と推計されます。）

柴田専門委員：
2 例あるビタミン D サプリメントを両方とも 200 mg の錠剤にするという条件では妥当である.
申請者は 200 mg の錠剤にするといっているので，それで計算すればよいと思いました.

石見専門委員：
安全性を評価する場合は、ワーストケースを想定する必要があると考えます。この場合は、300 ㎎を摂取することを想定するのが適切ではないでしょうか。

瀧本専門委員
石見先生のコメントに同意です

石見専門委員：
特保の錠剤・カプセル型の食品については、5 倍量の過剰摂取が想定されるとして、過剰摂取試験が実施されています。また、一般食品では 3 倍量の過剰摂取試験を実施しています。

事務局より：
使用基準案では、25(OH)D_3 の使用量は、サプリメント 1 kg 当たり 50 mg 以下でなければならない、との旨が規定されていますが、サプリメントの摂取量の上限の定めはございません。
また、添加物として指定された場合、その使用は、指定等要請者のみに限定されるものではございません。

柴田専門委員：
他の会社のことまで考えていませんでした．すると，案の方がいいですね.

石見専門委員：
申請者の回答書（参考資料１）で、25(OH)D はオーストラリアでは Complementaly Medicine として、医薬品または医薬部外品としての製造管理、品質管理がなされているとされています。現時点ではこれらの原料登録を申請したところであり、製品の販売及び使用実態はないとのことです。このようにオーストラリアでの実態は、日本での食品添加物としての取り扱いとは異なっていることに留意する必要があります。日本の制度で栄養機能食品（ビタミンD）の場合は、上限量が 5 μg と規定されていますが、単なる健康食品として販売する場合には摂取量に関する規定はありません。

3

［第 15 回 WG 時の記載］
事務局より：

カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からの摂取量については、現在、ビタミン D のサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定した推計を記載しました。ご確認をお願いします。

1

2 ## 4．一日摂取量の推計等のまとめ

3

［第 14 回 WG 時の記載］
事務局より：
（1）ビタミン D_3 摂取量は 25(OH)D_3 摂取量へ変換して、25(OH)D_3 摂取量と合計して考えることは可能でしょうか。
　ビタミン D の摂取量を 25(OH)D_3 の摂取量相当量に変換するためにはどのような変換係数を用いることが適切でしょうか。
（25(OH)D_3 の摂取量相当量）　＝　（ビタミン D 摂取量）×（変換係数 A）

（2）補足資料（令和 2 年 6 月 25 日付け）によると、指定等要請者は、ビタミン D に対する 25(OH)D_3 の相対効力は、1 日当たりの 25(OH)D_3 投与量が 60 μg/日以下の場合は約 3 倍であるとしていることから、上式中、変換係数は 1/3 とし、下表の（C）列のとおり 25(OH)D_3 相当量を推定しています。
　計算式及び変換係数についてご確認をお願いします。

　なお、変換係数を確認いただきましたら、「摂取又は体内で合成されたビタミン D に係る 25(OH)D_3 としての相当量」として項を設けて当該相当量について記載してはどうかと考えております。

柴田専門委員：
（1）について　妥当である.
（2）について　1/3 で計算しているので妥当である.
（2）なお書きの段落について　同意です.

松井専門委員：
Quesada-Gomez ら【追２　1-⑤】の見解では係数はビタミン D 栄養状態によって変化しています。そこでコメントをしています。
25(OH)D_3 の有害影響試験が多数あればよいのですが、少ないまたはないならば、ビタミン D_3 による有害影響をもとに検討する可能性があります。
その場合は、25(OH)D 濃度の上昇を基に 25(OH)D_3 摂取量をビタミン D_3 摂取量に変換して検討することになると思います。

瀧本専門委員：
松井先生のコメントにもあります通り 25(OH)D_3 相当量の一日推計だけではなく、ビタミン D としての推計もあった方が食事摂取基準との比較もできて良いのではないかと思いました。
25(OH)D_3 相当量の推計方法は本内容で結構です。

石見専門委員：
ヒトを対象としたビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の介入試験における血中 25(OH)D 濃度の結果からは、換算係数は約 3 となりますが、吸収機構の違いや摂取側の栄養状態等による栄養及び毒性の観点から、ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の活性の関係（活性が同等となる量の関係等について）は明確にはなっていないのではないでしょうか。

4

表（参考）

	25(OH)D_3 推計一日摂取量 （A）	ビタミン D 推計一日摂取量 （B）	（B）の 25(OH)D_3相当量（仮に変換係数を 1/3 とした場合） （C）
バックグラウンドとしての食事由来	1.33 μg/人/日	11.2 μg/人/日	3.73 μg/人/日
日光ばく露による体内での生成由来		21.5 μg/人/日 （ビタミン D_3）	7.17 μg/人/日
本品目由来 （栄養強化）	通常の食品形態の食品 7.39 μg/人/日 カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品 15 μg/人/日		
合計	23.72 μg/人/日	32.7 μg/人/日	10.90 μg/人/日

［第 17 回 WG 時の記載］
石見専門参考人：
表中、「カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品以外」は、2 重否定で分かりにくいため、「通常の食品形態の食品」としては如何でしょうか。

事務局より：
ご意見のとおり修正しました。

［第 15 回 WG 時の記載］
事務局より：
ヒトにおけるビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の活性の関係について、改めて補足資料の提出を依頼していますので、その提出を受けて、一日摂取量の推計等のまとめについてご議論いただく予定です。

林専門参考人：
ビタミン D の人体での生理作用は、「ビタミン D→25(OH)D→1,25$(OH)_2$D→生理活性」という単線・一方通行のものではないと思うので、活性比によって作用を推計するのは、ほかに方法がないので仕方ないですが、もどかしい感じです。

［第 17 回 WG 時の記載］
事務局より：
補足資料の提出を受けて、適宜、更に修正予定の現時点での案として作成しましたので、ご確認をお願いします。

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）25(OH)D_3

25(OH)D_3 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~~し~~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)D_3 の摂取量は、23.7~~2~~ 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 D_3 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 D_3 の摂取量の 25(OH)D_3 の摂取量への換算

~~なお、~~EFSA は、novel food としての 25(OH)D_3 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)D_3 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）【s49】、また、指定等要請者は、血中 25(OH)D_3 濃度が 24 ng/mL 以下での 25(OH)D_3 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）【補足資料（４）】。

事務局より：
第 17 回 WG のご議論を踏まえ、25(OH)D_3 とビタミン D_3 の活性に係る具体的な数値について EFSA の科学的意見書等を引用して補充しました。

石見専門参考人：
記載内容について承知しました。

これにより、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえないが、血中 25(OH)D3 濃度から判断すると、ビタミン D の栄養状態により幅があるものの、おおよそ 3～5 倍程度であると考えられた。【石見専門委員追記案】

~~経口摂取した 25(OH)D_3 は、ベースライン血清 25(OH)D_3 濃度に関係なく摂取後の血清 25(OH)D_3 濃度の直線的な用量反応曲線を描くが、~~ベースライン血清 25(OH)D_3 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3 摂取後の血清 25(OH)D_3 の上昇の程度は低くなる~~が、経口摂取した 25(OH)D_3 は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取後の血清 25(OH)D_3 濃度の直線的な用量反応曲線を描く~~（参照 59）【追２　1-⑤（Ⅱ．１．（１）⑪参照）】。そうすると、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえず、Δ25(OH)D_3 が同じになることを指標としてビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 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 D_3 の摂取量を 25(OH)D_3 の摂取量に換算することはできないと考える。

1

事務局より：
補足資料（令和３年１１月２日付け）【補足資料（４）】の事項２．により、ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の活性の関係についての見解が改めて提出されました。
評価書に記載すべき事項、修正すべき点はございますでしょうか。

石見専門参考人：
25(OH)D_3 の安全性評価においては、これまでに摂取経験のあるビタミン D_3 と比較してどのくらいの効力があるかについて、ある程度の科学的根拠を示しておく必要があると考えます（同じなのか、数倍程度なのか、あるいは10倍、100倍なのか）。【補足資料（４）】の事項２．の記述より、血中 25(OH)D_3 濃度が低い群では D_3 の 2.89 倍、最も高い群では 5.53 倍という根拠が得られていますので、「25(OH)D_3 のヒトにおける効力は、ビタミン D_3 の栄養状態により幅があるが、ビタミン D_3 と比較しておおよそ３～5 倍程度であり、これは EFSA の評価結果と概ね一致する」旨の内容を記載しては如何かと考えます。

事務局より：
評価書案への記載の要否、記載する場合の記載内容のご検討をお願いします。

石見専門参考人：
Ⅲ．４．（３）,Ⅳ．５．に案を記載しました。
「これにより（また）、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえないが、血中 25(OH)D_3 濃度から判断すると、ビタミン D の栄養状態により幅があるものの、おおよそ 3～5 倍程度であると考えられた。」

2

3

Ⅳ. 食品健康影響評価

事務局より：
第 17 回 WG にてご審議いただいた食品健康影響評価のとりまとめの方向を踏まえ、以下、新たに作成しました。ご確認をお願いします。

25(OH)D_3は、食品から摂取されるほか、体内でビタミンD_3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【s47】。指定等要請者は、25(OH)D_3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)D_3はビタミンD_3の代替用栄養成分としての利用が考えられるとしている。（参照 1）【概要書】

本ワーキンググループは、25(OH)D_3とビタミンD_3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るが、25(OH)D_3は体内でビタミンD_3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)D_3の知見に加え適宜ビタミンD_3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 D_3 は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、ミセルと共に腸細胞に取り込まれる。腸細胞では、ビタミン D_3 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 D_3 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 D_3 は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D_3 となる。紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 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)D_3 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$(OH)_2D_3$ 等に代謝される。

経口で摂取された 25(OH)D_3 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D_3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)D_3 は非常に高い効率（100%に近い）で吸収される。また、~~経口摂取した 25(OH)D_3 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描くが、~~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_3 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_3 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描く。

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。

体内動態に関して、乳児、小児及び妊婦に $25(OH)D_3$ を摂取させた知見は提出されていない。

２．ヒトにおける知見

本ワーキングループは、$25(OH)D_3$ 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。

$25(OH)D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 又は $1,25(OH)_2D_3$ 濃度の上昇が認められた。

$25(OH)D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 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【65（DSM 社社内資料（1975））】において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、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、$25(OH)D_3$ 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)D_3 はビタミン D_3 の代謝物である。そこで、ビタミン D_3 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)D_3 の現在の摂取量は、1.33 μg/人/日と推計した。

本品目由来の摂取量としては、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)D_3 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 D_3 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。

摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D_3 の摂取量を 25(OH)D_3 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【31】は、留意すべきと考えた。

25(OH)D_3 は、ビタミン D_3 から体内で生成される。したがって、25(OH)D_3 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、医薬品としてではあるが、25(OH)D_3 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 D_3 と 25(OH)D_3 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 D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえないが、血中 25(OH)D_3 濃度から判断すると、ビタミン D の栄養状態により幅があるものの、おおよそ 3～5 倍程度であると考えられた。【赤字：石見専門委員追記案】

一日摂取量の推計について、ビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 摂取量に換算することはできないと考えたが、25(OH)D_3 はビタミン D から体内で生成されるため、25(OH)D_3 の摂取量のみならずビタミン D_3 の摂取量についても考慮する必要があると考えた。

提出されたヒトにおける知見は、ビタミン D 欠乏又は不足状態の被験者における知見である。仮にビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 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)D_3 の摂取量から当該欠乏・不足分の 25(OH)D_3 相当量を差し引くことにより、25(OH)D_3 の実質的摂取量を求めることができることとなると思われる。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_3 推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。

使用基準策定後の 25(OH)D_3 の一日摂取量は、23.7 μg/人/日であり、このうち、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の想定の下 15 μg/人/日と推計した。なお、25(OH)D_3 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。

しかしながら、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【s50：いわゆる「健康食品」に関する報告書（2015）】。

添加物 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、その使用基準案のとおり、25(OH)D_3 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、高頻度に摂取するおそれは同様にあると考えられる。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、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、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た。

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)D_3 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~~ベネフィット~~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、本ワーキンググループは、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)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と考えた。

以上のとおり、25(OH)D_3 は、現に食事から摂取され、また、ビタミン D_3 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、~~以上のとおり、~~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 D から体内で生成される 25(OH)D_3 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_3 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。

~~そのため~~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)D_3 の安全性~~について~~を評価することはができ~~ない~~と判断し~~かっ~~た。

1　**表 51　25(OH)D_3 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 [47] (ng/mL)		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [34]	科学的水準 [32]	参照文献
						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無かった。（高カルシウム血症の発症は無かった。） ・健康への影響は無かった。 ＊（３以上）なし	A	Cashman ら（2012）（参照 56）【54】
		D_3	20	10	13	1,114	7.6	19.9	27.6			
		25(OH)D_3	7	10	14	1,008	5.1	17.0	28.3			
			20	10	12	794	4.4	15.3	53.9			
健常な閉経後女性 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	・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)$_2D_3$ 濃度は、D_3 群及び 25(OH)D_3 群で投与前に比べ上昇。 ・血清 PTH 濃度は投与による影響は無かった。 ・健康への影響は無かった。 ＊（３以上）なし	A	伊藤（2016）（非公表）【43】
		D_3	10	16	21	521	10.9	22.0	28.7			
		25(OH)D_3	10	16	21	485	13.3	22.1	50.0			
						試験前 3 か月以内のビタミン D サプリメント非摂取						
健常男性 66 名、女性 149 名（日本人） 45～74 歳	無作為化二重盲検並行群間比較試験	プラセボ	0	16	105	518.8 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)$_2D_3$ 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無かった。 ・医師により、被験物質摂取による健康への悪影響は無かったと判断された ＊（３以上）なし	B	清水及び伊藤（2017）（非公表）【44】
		25(OH)D_3	10	16	110	521.3	4.27	19.6	記載なし			

[47] 原著において nmol/L とされている場合は、25(OH)D_3 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 [47] (ng/mL)		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [34]	科学的水準 [32]	参照文献
						Ca（mg/日）	ビタミン D（μg/日）	ベースライン	投与後			
健常な男女 18 歳以上 平均 36 歳 血清 25(OH)D 20 ng/mL 未満	無作為化比較試験	D_3	60	16	16	記載なし	記載なし	16.2	29.6	・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)$_2D_3$ 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、又は腎石症の発症は無かった。 ＊（3 以上）なし	A	Shieh ら（2016）（参照 73）【51】
		25(OH)D_3	20	16	19	記載なし	記載なし	17.0	42.4			
						試験中はカルシウム・ビタミン D サプリメントの摂取を制限						
健常な閉経後女性 20 名 50～70 歳 （平均 65± 7.2 歳）	無作為化二重盲検	D_3	20	15	10	記載なし	記載なし	14.18	30.99	・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無かった。（高カルシウム血症の発症は無かった。） ・25(OH)D_3 群で収縮期血圧の僅かな低下（約 5 mmHg）が認められた。 ・その他の健康への影響の有無についての記載は無かった。 ＊（3 以上）なし	A	Bischoff-Ferrari ら（2012）、Jetter ら（2014）（参照 53、54）【55】【50】
		25(OH)D_3	20	15	10	記載なし	記載なし	12.28	69.47			
						ビタミン D サプリメント（10 μg 超）、カルシウムサプリメント（600 mg 超）の摂取者を除外						
健康な男女（65 歳以上）	無作為化二重盲検並行群間比較試験	D_3	20	24	14	985 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)$_2D_3$ 濃度は、全ての群で変動し、20 週目のピークに向かって徐々に増加。試験終了時までに有意な群間差はなかった。 ・高カルシウム血症の発症は無かった。 ＊（3 以上）なし	A	Vaes ら（2018）（参照 58）【追 2 1-③】
		25(OH)D_3	5	24	14	1,204	4.2	17.4	20.9			
			10	24	15	1,041	3.3	15.3	35.5			
			15	24	16	1,111	3.5	15.5	44.0			
						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 [47] (ng/mL)		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [34]	科学的水準 [32]	参照文献
						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	D_3	20	52	10	記載無し	記載無し	16.2	34.5	・D_3 投与群よりも 25(OH)D_3 投与群の方が、血清 25(OH)D 濃度増加の程度が有意に高かった。 ・血清カルシウムやリン、PTH などのバイオマーカーに被験物質投与による悪影響はみられなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Navarro-Valverde ら（2016）（参照 57）【53】
		25(OH)D_3	20	52	10			14.9	75.3			
			約 20（266 μg/2 週）	52	10			15.2	93.3			
			約 40（266 μg/週）	52	10			15.8	84.3			
健常男性 38 名、健常閉経後女性 53 名 50 歳以上	無作為化二重盲検並行群間比較試験	D_3	20	26	22	記載なし	記載なし			・D_3 摂取群よりも 25(OH)D_3 摂取群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が高かった。 ・血清 1α,25(OH)$_2$D 濃度は、全群で基準値（39～193 pmol/L）の範囲内。25(OH)D_3 群とビタミン D_3 群とで有意差なし。 ・高カルシウム血症の発症は無かった。 ＊（3 以上）なし	A	Kunz ら（2016）（非公表）【追 3-d】
		25(OH)D_3	10	26	22							
			15	26	23							
			20	26	24							
						・試験 2 か月前からビタミン D サプリメント摂取を中止 ・カルシウムサプリメント（500 mg/日超）の摂取者を除外						
健常男性 116 名 20～37 歳 （平均 28±4 歳）	無作為化オープンラベル	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。（D_3 及び 25(OH)D_3 は、血清中 1,25(OH)$_2$D 濃度を変化させなかった。） ・血清カルシウム濃度への影響は無かった。 ・血清 PTH 濃度は、D_3 250、1250 μg/日投与群、25(OH)D_3 50 μg/日投与群で有意に低下した。 ・その他の健康影響に関する記載は無かった。 ＊（3 以上）なし	B	Barger-Lux ら（1998）（参照 55）【52】
			250	8	11				85.4			
			1250	8	14				284.5			
		25(OH)D_3	10	4	13				42.9			
			20	4	14				57.3			
			50	4	14				110.0			

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間（週）	被験者数	背景食		血清 25(OH)D [47] (ng/mL)		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [34]	科学的水準 [32]	参照文献
						Ca（mg/日）	ビタミン D（μg/日）	ベースライン	投与後			
						・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)D_3 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 [48] (ng/mL)		・試験結果 ○評価	科学的水準 [32]	参照文献
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 nom/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）を超えた被験者は無かった。 ・高カルシウム血症、高カルシウム尿症の発症は無かった。 ＊（3 以上）なし	A	Peacock ら（2000）（参照 74）【56】
		25(OH)D_3	15	4 年	124		24.2	47.6			

[48] 原著において nmol/L とされている場合は、25(OH)D_3 の分子量を 400.64 として ng/mL に換算した。

1　＜別紙：略称＞

略称	名称等
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$(OH)_2D_3$	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
1α,25$(OH)_2$D	1α,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1,25$(OH)_2D_3$	1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
1α,25$(OH)_2D_3$	1α,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
DBP	ビタミン D 結合タンパク質
DHQ	Diet History Questionnaire：自記式食事歴法質問票
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
eGFR	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
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

1
2

1 ＜参照＞

[1] 【概要書】DSM 株式会社：25-ヒドロキシコレカルシフェロール概要書，2019（平成 31）年 2 月 15 日

[2] 【9】飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和二十八年法律第三十五号）第三条第一項の規定に基づき、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令，平成 28 年農林水産省令第 15 号，平成 28 年 3 月 23 日

[3] 【19】Calcifediol. the United States Pharmacopeial Convention: The United States Pharmacopeia 41, Official Monographs, 2018; 616

[4] 【38】Calcifediol. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information: PubChem
Available online at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6441383, 2018 年 7 月アクセス

[5] 【15】Calcifediol. Council of Europe: European Pharmacopoeia 9.0 Volume I, 2017; 1901-1902

[6] 【41】DSM 社社内資料: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール製造用原体　安定性資料, 2007（非公表）

[7] 【42】DSM 社社内資料: ヨーグルト中の 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの安定性試験計画書，ヨーグルト中の 25(OH)D_3 の安定性試験報告書，2016 年、（非公表）

[8] 【1】日本ビタミン学会 ： ビタミン D．ビタミンの事典，朝倉書店，1996; 68-90

[9] 【10】日本ビタミン学会: ビタミン D．ビタミン学, 1980; 99-109

[10] 【39】DSM 社社内資料: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール製造方法（非公表）

[11] 【4】エルゴカルシフェロール，コレカルシフェロール．厚生労働省，消費者庁: 第 9 版食品添加物公定書 2018；460-461，609

[12] 【s30】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] 【12】Codex Alimentarius: GSFA Online, Food Additive Index, Updated up to the 40th Session of the Codex Alimentarius Commission (2017). Available online at: http://www.fao.org/gsfaonline/additives/index.html, 2018 年 1 月アクセス

[14] 【13】Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2017), 2017; 1-9

[15] 【17】Food and Drug Administration: Food Additive Status List, 2018. Available online at: https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm091048.htm, 2018 年 2 月アクセス

[16] 【20】Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, §184.1950. Vitamin D., §172.379. Vitamin D 2., §172.380. Vitamin D 3. Available online at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm, 2018 年 1 月アクセス

[17] 【16】Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Official Journal of the European Union, 2008; L354/16-33

[18] 【22】Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 8 Food additive names and code numbers (for statement of ingredients). As at 13 April 2017

[19] 【23】Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 17 Vitamins and

minerals. As at 13 April 2017

[20] 【25】Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 1.3.2 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017

[21] 【追 1-a-③】RAYALDEE PRESCRIBING INFORMATION, OPKO Ireland Global Holdings Ltd 2016.

[22] 【追 1-a-④】FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016. Available online at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208010Orig1_toc.cfm

[23] 【追 1-b】Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: RAYALDEE, 2018. Available online at: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do;jsessionid=15155B6D4E49A07BEE45532BCADE2096

[24] 【追 1-c】技術データシート（DSM 社邦訳） Hidroferol 0.266 mg Cápsulas Blandas, Ficha Técnica, 2015

[25] 【追 1-e】技術データシート（DSM 社邦訳） Hidroferol 0.1 mg/ml goats orales en solución, Ficha Técnica, 2015

[26] 【追３ 9-①】ベルギー：Dédrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 製品特性の要約

[27] 【補足資料（１）-2】厚生労働省，25－ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料．令和 2 年 3 月

[28] 【補足資料（３）】厚生労働省，25－ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料．令和 3 年 3 月

[29] 【補足資料（４）】厚生労働省，25－ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料．令和 3 年 11 月

[30] 【18】Food and Drug Administration: 21 CFR Part 584. Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe in Feed and Drinking Water of Animals: 25-Hydroxyvitamin D3. Federal Register 2007; 72 (51): 12560-12564

[31] 【14】Commission Regulation (EC) No 887/2009 of 25 September 2009, concerning the authorisation of a stabilised form of 25-hydroxycholecalciferol as a feed additive for chickens for fattening, turkeys for fattening, other poultry and pigs. Official Journal of the European Union, 2009; L254/68-70

[32] 【24】Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Australian Government: Animal feed products. Available online at: https://apvma.gov.au/node/10631, 2018 年 2 月アクセス

[33] 【s29】厚生労働省，「日本人の食事摂取基準」策定検討委員会報告書, 2019

[34] 【27】DSM 社: 25(OH)D_3 安全性評価結果検索結果（JECFA），2018. Available online at: http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx, 2018 年 2 月アクセス

[35] 【28】DSM 社: ビタミンD_2、ビタミンD_3，安全性評価結果検索結果（JECFA），2018. Available online at: http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx, 2018 年 2 月アクセス

[36] 【31】Institute of Medicine of the National Academies: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, The National Academies Press, 2011; 1-14, 75-124, 345-405, 424-455, 539-548

[37] 【s49】EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allerggens (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] 【30】EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal, 2012; 10(7); 2813. 1-45

[39] 【追 5-g】EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA Journal, 2018; 16(8); 5365. 1-118

[40] 【36】Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-144, 335-342

[41] 【32】DSM 社: 25(OH)D_3 安全性評価結果検索結果（FSANZ）, 2018. Availabl e online at: http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/completedapplication5509.aspx, 2018 年 1 月アクセス

[42] 【33】VITAMIN D, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC): Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes, 2005: 127-138

[43] 【追 1-a】FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEA RCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.

[44] 【26】食品安全委員会: 食品健康影響評価の結果の通知について（動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び 25－ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014 年 7 月））（平成 26 年 7 月 8 日府食第 520 号）

[45] 【47】EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Ani mal Feed: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Su bstances used in Animal Feed on a request from the Commission on the e valuation of safety and efficacy of “Hy･D” (calcifediol), based on 25-hydrox ylcholecalciferol/25-hydroxy-pre-cholecalciferol, as feed additive in accordanc e with Council Directive 70/524/EEC. The EFSA Journal, 2005; 224; 1-35

[46] 【29】EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from European Commission on the safety and efficacy of 25-hydroxycholecalciferol as feed additive for poultry and pigs. The EFSA Journal, 2009; 969, 1-32

[47] 【厚生労働省提出資料】厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課,「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準（案）の修正について（令和 3 年 4 月 2 日）

[48] 【補足資料（１）-1】厚生労働省，25－ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料．令和元年５月

[49] 【49】Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxy cholecalciferol in man. JCE & M, 1976; 42(2): 284-290

[50] 【s12】Compston JE, Merrett AL, Hammett FG, Magill P: Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D3 and 25-hydroxy-vitamin D3 in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. Clin Sci 1981; 60: 241-243.

[51] 【追３ 2-②】Michael D Sitrin, MD, Jose M Bengoa, MD, Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease, Am J Clin Nut l987;46

[52] 【追 3-e】Russo S, Carlucci L, Cipriani C, Ragno A, Piemonte S, Fiacco RD, Pepe J, Fassino V, Arima S, Romagnoli E, Minisola S: Metabolic Changes Following 500 ug Monthly Administration of Calcidiol: A Study in Normal Females. Calcif Tissue Int, 2011; 89: 252-7

[53] 【55】Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, Eckardstein AV, and Egli1 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

[54] 【50】Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J and Bischoff-Ferrari HA: Pharmacokinetics of oral vitamin D3 and calcifediol. Bone 2014; 59: 14-19

[55] 【52】Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC and Holick MF: Vitamin D and its Major Metabolites: Serum Levels after Graded Oral Dosing in Healthy Men, Osteoporosis Int 1998; 8: 222-30

[56] 【54】Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M and Hill TR: Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D_3 and vitamin D_3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. Am J Clin Nutr, 2012; 95: 1350-6

[57] 【53】Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR and Quesada-Gómez JM,: Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent, J Steroid Biochem Mol Biol (in press), 2016; 164, 205-208

[58] 【追２ 1-③】Anouk M.M. Vaes, Michael Tieland, Margot F. de Regt, Jonas Wittwer, Luc J.C. van Loon, Lisette C.P.G.M. de Groot: Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. Clinical Nutrition, 2018; 37, 808-14

[59] 【追２ 1-⑤】J.M. Quesada-Gomez, R. Bouillon; Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? :Osteoporosis International, 2018, 29: 1697-1711

[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] 【追 2-a】Petkovich M, Melnick J, White J, Tabash S, Strugnell S, Bishop CW: Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015; 148: 283-9

[62] 【追 1-a-⑩】FDA CDER: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.

[63] 【追 1-a-⑥】FDA CDER: MEDICAL REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.

[64] 【追 2-b】Barros K, Rodriguez N, Fuster D, Rodas L, Esforzado N, Mazza A, Rubello D, Campos F, Tapias A, Torregrosa JV: Comparison of two different vitamin D supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. J Nephrol, 2016; 29: 703-9

[65] 【s32】食品添加物公定書解説書 第 9 版、川西徹、穐山浩、河村葉子、佐藤恭子、廣川書店、2019

[66] 【s18】ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011

[67] 【s16】EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal 2016;14(10):4547, 145 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547

[68] 【追 1-a-⑧】FDA CDER: PHARMACOLOGY REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.

[69] 【s24】Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Suhubert KE and et al.: Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. Am J Clin Nutr., 2011; 94; 95-103.

[70] 【s23】Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vi tamin D_3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplement ation with vitamin D_3. European Journal of Endocrinology. 2015; 172; 235-241.

[71] 【48】Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 83(suppl); 582S-586S

[72] 【s21】EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998

[73] 【51】Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras H TM, Wittwer-Schegg J, Swinkels L, Huijs T, Hewison M and Adams JS: Effects of cholecalciferol vs. calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab, .2017; 102(4), 1133-40

[74] 【56】Peacock M, Liu G, Carey M, Mcclintock R, Ambrosius W, Hui S and Johnston CC: Effect of Calcium or 25OH Vitamin D_3 Dietary Supplementation on Bone Loss at the Hip in Men andWomen over the Age of 60. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3011-3019

[75] 【1】日本ビタミン学会 ： ビタミン D. ビタミンの事典，朝倉書店，1996; 68-90

[76] 【s36】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, 469-477, 2019

[77] 【s37】日本ビタミン学会 ： ビタミン・バイオファクター総合事典 ，朝倉書店，2021

[78] 【追 3-f】Jones G, David E. Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydro xylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. Arc h Biochem Biophys, 2012; 523: 9-18

[79] 【s34】Wang Z, Wong T, Hashizume T, Dickmann LZ, Scian M, Koszewski NJ, Goff JP, Horst RL, Chaudhry AS, Schuetz EG, et al. (2014) Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D3: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. Endocrinology 155:2052–2063.

[80] 【s33】Timothy Wong, Zhican Wang, Brian D. Chapron, Mizuki Suzuki, Katrina G. Claw, Chunying Gao, et al. （2018） Polymorphic Human Sulfotransferase 2A1 Mediates the Formation of 25-Hydroxyvitamin D3-3-O-Sulfate, a Major Circulating Vitamin D Metabolite in Humans. Drug Metabolism and Disposition 46(4)：367-379.

[81] 【追５　文献 3】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. 570-572.

[82] 【s18】ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011

[83] 【追 3-g-6】Rowling MJ, Gliniak C, Welsh J and Fleet JC: High Dietary itamin D Prevents Hypocalcemia and Osteomalacia in CYP27B1 Knockout Mice. J Nutr, 2007; 137: 2608–15

[84] 【追 3-g-5】Munetsuna E, Kawanami R, Nishikawa M, Ikeda S, Nakabayashi S, Yasuda K, Ohta M, Kamakura M, Ikushiro S, Sakaki T: Anti-proliferative activity of 25-hydroxyvitamin D3 in human prostate cells. Mol Cell Endocrinol, 2014; 382: 960–70

[85] 【補足資料（２）】厚生労働省，25－ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料．令和 2 年 7 月

[86] 【s35】Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals, NIH ODS

[87] 【追３　5-①】厚生労働省『「統合医療」に係る情報発信等推進事業』，ビタミン D，海外の情報， https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/overseas/c03/17.html

[88] 【追２　3-③】岩橋和彦、洲脇寛、大西純一、細川清：抗てんかん薬によるビタミン D_3 活性化酵素への影響．てんかん研究，1993；11：271-274.

[89] 【追 2　5-①】Malihi Z, Zhenqiang Wu, Carlene M.M. Lawes, Robert Scragg: Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer, J Steroid Biochem Mol Biol, 2019; 188: 29-37

[90] 【追 2　5-②】Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety, Am J Clin Nutr, 1999; 69: 842-56

[91] 【【53】の参照文献 19 の参照 6】Hidroferol® (calcifediol) casos de hipercalcemia e hipervitaminosis D. Butll Farmacovigilancia Catalunya. 2011;9:17.

[92] 【【53】の参照文献 19】N. García Doladé, G. Cereza García, M. Madurga Sanz, D. Montero Corominas, Risk of hypercalcemia and hipervitaminosis D induced by calcifediol. Review of cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System, Med. Clin. (Barc.)
141 (2013) 88–89.

[93] 【【53】の参照文献 18】A. Herrera Martínez, M. Viñals Torràs, M.C. Muñoz Jiménez, A.P. Arenas de Larriva, M.J. Molina Puerta, G. Manzano García, M. Á. Gálvez Moreno, A. Calañas-Continente, Encefalopatía metabñlica secundaria a intoxicaciñn por vitamina D, Nutr Hosp . 31 (2015) 1449–1451.

[94] 【追２　5-③】Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF and Barger-Lux MJ: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr, 2003; 77: 204-10

[95] 【追 2　5-④】Berlin T, Emtestam L and Björkhem I: Studies on the relationship between vitamin D3 status and urinary excretion of calcium in healthy subjects: Effects of increased levels of 25- hydroxyvitamin D3. Scand J Clin Lab Invest, 1986; 46: 723-9

[96] 【追２　5-⑤】Fu L1, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE: Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. Clin Biochem, 2009; 42:1174-7

[97] 【追２　5-⑥】Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr, 2001; 73: 288-94

[98] 【追２　5-⑦】Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R: The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent

in adults. J Nutr, 2008; 138: 1365-71

[99] 【追２　5-⑧】Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA Jr, Scragg R: Monthly high-dose vitamin D3 supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial. Clin Nutr, 2019; 38:1581-7

[100] 【追２　5-⑨】Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP: Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity, Ann Intern Med, 1995; 122(7): 511-3

[101] 【追２　5-⑩】Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM. Vitamin D poisoning by table sugar. Lancet, 2002; 359:672

[102] 【追２　5-⑪】Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS: Acute vitamin D intoxication in a child, Pediatrics, 2005; 116: E453-6

[103] 【追２　5-⑫】Battista C, Viti R, Minisola S, Chiodini I, Frusciante V, Scillitani A, Carnevale V: Over-supplementation of vitamin D in two patients with primary hyperparathyroidism, Hormones, 2013; 12: 598-601

[104] 【追２　5-⑬】Kimball S, Vieth R, Self-prescribed high-dose vitamin D_3: effects on biochemical parameters in two men, Ann Clin Biochem, 2008: 45: 106-10

[105] 【追２　5-⑭】van Amerongen BM, Feron F: Effect of High-Dose Vitamin D3 Intake on Ambulation, Muscular Pain and Bone Mineral Density in a Woman with Multiple Sclerosis: A 10-Year Longitudinal Case Report, Int. J. Mol. Sci, 2012; 13: 13461-83

[106] 【72】文部科学省: 日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）, 卵類、乳類[Accessed on] Available online at: http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm

[107] 【71】Schmid A, Walther B: Natural vitamin D content in animal products. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 2013; 4:453-462

[108] 【73】Dunlop E, Cunningham J, Sherriff JL, Lucas RM, Greenfield H, Arcot J, Strobel N and Black LJ: Vitamin D3 and 25-Hydroxyvitamin D3 content of retail white fish and eggs in Australia. Nutrients 2017; 9: 647 [15pp]

[109] 【追　5-b】桑原晶子、津川尚子、岡田真平、小切間美保、及川佐枝子、中野哲雄、奥泉宏康、田中清: 日本人のための「ビタミン D 欠乏チェック質問票」作成のためのパイロット研究. ビタミン, 2018; 92(7): 303-12

[110] 【s52】Keiko Asakura, Norihito Etoh, Haruhiko Imamura, 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, Vol.12, No.3, p.743.

[111] 【追　5-c】西脇 祐司: 血清ビタミン D への日光曝露・食事の寄与割合の検討. 上原記念生命科学財団研究報告集, 2018; 32

[112] 【59】厚生労働省, 平成 28 年国民健康・栄養調査報告（抜粋）　栄養素等摂取状況調査結果　食品群別摂取量　統計表, 2016; 57-9, 68-71, 86-9, Avvailable online at: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html, 2018 年 2 月アクセス

[113] 【s31】厚生労働省, 令和元年国民健康・栄養調査報告

[114] 【78】ビタミン D 配合サプリメント製品例, 2018 年 10 月

[115] 【s50】食品安全委員会: いわゆる「健康食品」に関する報告書（2015）

116 【s51】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