

25-ヒドロキシコレカルシフェロール について

食品安全委員会事務局評価第一課

品目概要

(注)

- 【 】内の数字●は、概要書(参考資料3)の参考資料の番号
- s●内の数字は、事務局追加による参考資料の番号
- ビタミンDについて、原著においてIU単位で記載されている場合、40 IU=1 μ gで換算
- 単に「ビタミンD」と記載する場合は、ビタミンD₂とビタミンD₃の総称

品目概要

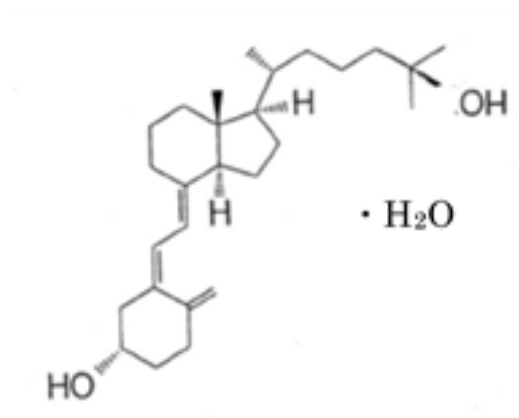
名 称: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール(25(OH)D₃) 【概要書、9】

CAS番号: 63283-36-3 (25-ヒドロキシコレカルシフェロールー水和物として)【15、19】

分子式: C₂₇H₄₄O₂・H₂O 【19】

分子量: 418.66 【38】

構造式:【15、19】

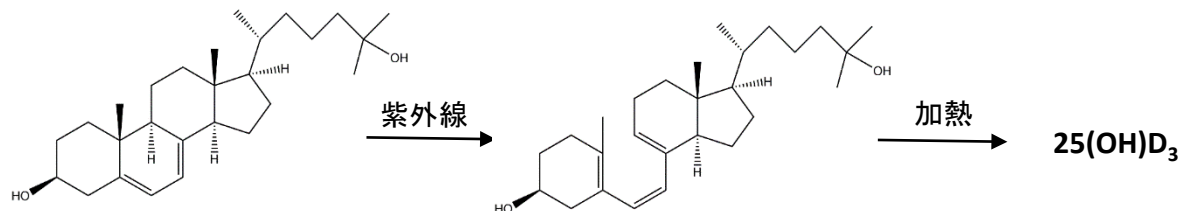


用途: 栄養強化 【概要書】

成分規格案【概要書】

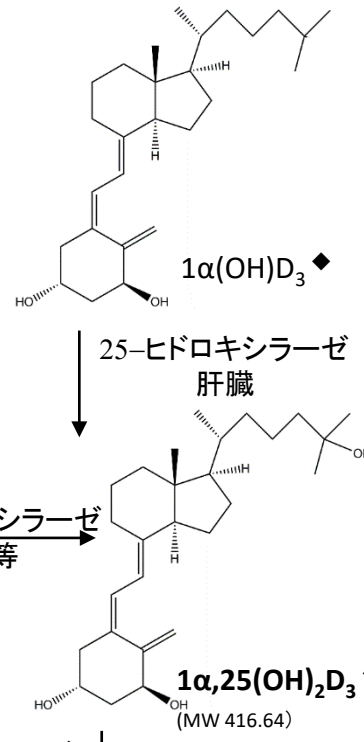
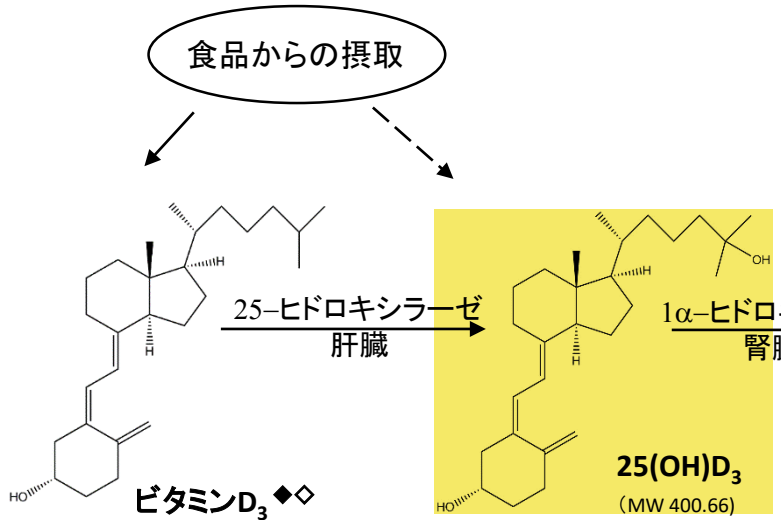
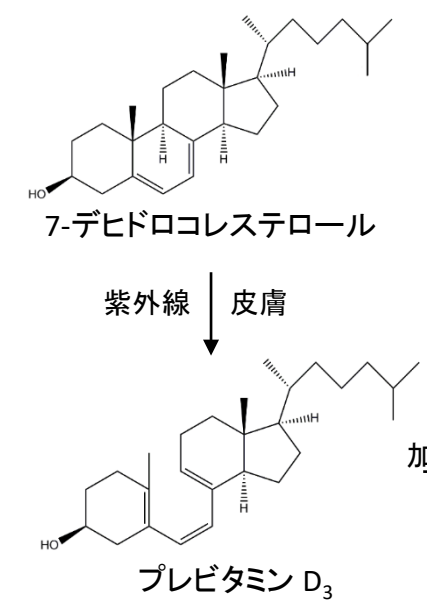
含 量: 94.0%以上

(参考)指定等要請者による製造工程【39】



25(OH)D₃ 及び ビタミンD₃ 関連物質

◆: 医薬品の有効成分として承認あり(日本)
斜体は効能・効果
◇: 食品添加物として指定済み(日本)



◆アルファカルシドール錠【s4】
【効能・効果】
1. 下記の疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状(低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等)の改善
・慢性腎臓病
・副甲状腺機能低下症
・ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症
2. 骨粗鬆症

◆カルシトリオールカプセル【11, s5】
【効能・効果】
○ 骨粗鬆症
○ 下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状(低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等)の改善
・慢性腎臓病
・副甲状腺機能低下症
・クル病・骨軟化症
2. 骨粗鬆症

◆カルシトリオール製剤(静脈内投与)【s6】
【効能効果】
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

◆CaCO₃/D₃/MgCO₃ 配合錠
【効能・効果】
RANKL阻害剤(デノスマブ(遺伝子組換え)等)投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防

◆ビタミンD主薬製剤(一般用医薬品)
骨歯の発育不良、くる病の予防、次の場合のビタミンDの補給: 妊娠・授乳期、発育期、老年期

ビタミンD受容体と結合し、ビタミンD依存性タンパク質の遺伝子発現を誘導。主な作用として腸管でのCa吸収の促進、骨の形成に関与。
【1、10】

	血清中濃度	出典
25(OH)D ₃	基準値 30~100 ng/mL (75~250 nmol/L)	*
	ビタミンD欠乏/不足状態の判定基準(厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班, 日本骨代謝学会、日本内分泌学会) 30 ng/mL (75 nmol/L) 未満 ビタミンD不足 (insufficient) 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満 ビタミンD欠乏 (deficient)	Okazakiら (2017) 【6】
	125~150 nmol/L以上は避けるべき(有効性を示す情報がない一方で、安全性上の懸念はある。)	IOM (2011) 【31】
1α,25(OH) ₂ D ₃	基準値 20~60 pg/mL (48~144 pmol/L)	*

* 岡崎亮: 25水酸化ビタミンD測定の意義. モダンメディア 63巻3号2017【s3】

国内外での使用状況

		ビタミンD ₃	25(OH)D ₃	1α,25(OH) ₂ D ₃
日本	食品添加物	○【4】	×	×
	医薬品	○	×	○
	飼料添加物	○	○(豚、鶏を対象とする飼料) 【14】	×
欧米	食品添加物*	○	×	×
	医薬品	○	○(注)【15、19】	○
	飼料添加物	○	○(米国:鶏を対象とする飼料【18】 欧州:豚、家禽を対象とする飼料 【29】)	不明

* 栄養成分が「添加物」として規制されるかは国によって異なり、欧州連合では添加物とは扱われない

(○:使用できる、×:使用できない)

注) 医薬品の例

<米国>【RAYALDEE ラベル(s7)、審査サマリーレビュー(s8)】

- ・25(OH)D₃徐放カプセル30 μg(販売名「RAYALDEE」(OPKO Health, Inc.))、
 効能効果: ビタミンD不足状態(25(OH)D₃<30 ng/mL(75 nmol/L))の慢性腎臓病(CKD; ステージ3、4)の患者における二次性副甲状腺機能亢進症
 用法用量: 開始量30 μg/日、投与3か月後副甲状腺ホルモン(PTH)が治療目標未達の場合は60 μg/日まで増量
- ・25(OH)D₃カプセル20、50 μg(販売名「Calderol」(ORGANON USA INC) ※1980年に承認されたが、2001年に商業上の理由で販売中止
 効能効果: 腎透析患者の慢性腎障害に関連する代謝性骨疾患又は低カルシウム血症

<欧州>

- ・25(OH)D₃ 溶液0.15 mg/mL(販売名「Dedrogyl」(Desma Laboratorio Farmaceutico, Spain))
 効能効果: 骨軟化症、低カルシウム血症等
 用法用量: 効能効果によって異なるが、骨軟化症の場合10～25滴/日以上
- ・25(OH)D₃ カプセル0.266 mg(販売名「Hidroferol」(Faes, Spain))
 効能効果: ビタミンD不足、欠乏症、腎性骨症等
 用法用量: 効能効果によって異なるが、1カプセル/1月～1週

国内外での栄養成分としての評価(ビタミンD₃)

・栄養成分として、耐用上限量(UL)が設定されている

出典		日本人の食事摂取基準(2015年版)策定 検討会報告書【2、3】	IOM (2011)【31】	EFSA NDA/パネル(2012、2018)【30、s9】
成人	UL	100 µg/日(18歳以上)	100 µg/日(19歳以上)	100 µg/日(18歳以上)
	指標	高カルシウム血症	高カルシウム血症	高カルシウム血症
	NOAEL	250 µg/日	250 µg/日	250 µg/日(Barger-Luxら(1998)、Heaneyら(2003))
	UF	2.5	明記せず	2.5
	備考	・LOAEL: 1,250 µg/日(高カルシウム血症の症例報告) ・高齢者も同じUL(成人と別に定める根拠がない) ・妊婦・授乳婦も同じUL(Hollisら(2011)、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を考慮)	・血清25(OH)D濃度も考慮(Heaneyら(2003)の125 µg/人/日)。 ・妊婦・授乳婦も同じUL(成人と別に定める根拠がない)	・長期間摂取の影響への感受性の多様性、最小限の太陽光ばく露の状況で少数の健康な男性を対象とした短期間の2試験のみからNOAELが設定したことを踏まえ、UF2.5。 ・妊婦・授乳婦も同じUL(成人と別に定める根拠がない、(Hollis and Wagner, 2004)及び Hollis ら(2011)を考慮)
乳児	UL	25 µg/日(0～11か月齢)	25 µg/日(0～6か月齢)、38 µg/日(6～12か月齢)	25 µg/日(0～6か月齢)、35 µg/日(6～12か月齢)
	指標	成長遅延	高カルシウム血症、成長遅延	高カルシウム尿症、高カルシウム血症、異所性の石灰化、成長遅延
	NOAEL	44 µg/日(Fomonら(1996))	45 µg/日(Fomonら(1996))	
	UF	1.8	1.8(0～6か月児)	
	備考	研究数が一つ、追跡期間が短い、対象児数が少ないことを考慮し、UF 1.8	身体の成長による許容量の増加を考慮して6～12か月児のULを設定。	血清25(OH)D濃度を関連する影響として考慮。
小児・若年層	UL	20～90 µg/日【2】	63 µg/日(1～3歳)、75 µg/日(4～8歳)、100 µg/日(9～18歳)	50 µg/日(1～10歳)、100 µg/日(11～17歳)
	備考	参考とすべき有用な報告が存在しない。18～29歳のULと乳児のULの間を、参照体重を用いて体重比から外挿。	参考とすべき有用な報告が存在しない。成長に伴い許容量は増加する。	骨形成及び成長が盛んな年齢層であること、体格の小ささを考慮。

国内外での飼料添加物としての評価(25(OH)D₃)

※ 食品への添加を目的とする場合の安全性評価は行われていない

出典	食品安全委員会(2014)【26】 ※肥料・飼料等専門調査会で審議	FDA(2007)【18】	① EFSA FEEDAP(The Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed)パネル(2005)【47】 ② EFSA FEEDAP パネル(2009)【29】
評価の概要	・25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、コレカルシフェロールの代謝物であり、その毒性についてはカルシフェロールより強いとは考えられない。また、食品を介してヒトが25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる ・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	・ADI 0.05 µg/kg体重/日 根拠:ウサギ発生毒性試験 NOAEL: 5 µg/kg体重/日(催奇形性) SF: 100 ・使用上限までの添加であれば、一般に安全とみなされる(GRAS: Generally Recognized As Safe)として認められる	① ・遺伝毒性は陰性。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 ・UL 10 µg/日(成人) ビタミンDのUL 50 µg/日(成人)(当時)を、鶏及びラットの試験から得られた25(OH)D₃のビタミンD₃に対する相対的生理活性を考慮した係数5で除して算出 ・使用上限までの添加ではヒトの健康に追加のリスクは想定されない ② ・EFSA FEEDAPパネル(2005)の評価の結論を確認。ULを変更する必要はない。 ・使用上限までの添加ではヒトの健康に悪影響を及ぼさない

使用基準案

【使用基準案】 ※設定根拠:概要書p19

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、小麦加工品、穀類加工品、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、肉類加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、乳製品、油脂、菓子、清涼飲料水及びカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品以外の食品に使用してはならない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールの使用量は、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品にあつては1 kgにつき50 mg以下、その他の食品にあつてはその1 kgにつき10 µg以下でなければならない。

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。

食品の分類	添加濃度の上限
小麦加工品、穀類加工品、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、肉類加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、乳製品、油脂、菓子、清涼飲料水	1 kgにつき10 µg
カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品	1 kgにつき50 mg
特別用途表示の許可又は承認を受けた場合	規定なし

【添加の例】



小麦加工品、穀類加工品
1食40 gのコーンフレークの場合
25(OH)D 最大 0.4 µg



カプセル・錠剤等の通常の食品形態でない食品
1粒200 mgの錠剤の場合
25(OH)D₃ 最大 10 µg



野菜ジュース
1本100 mL の飲料
25(OH)D 最大 1.0 µg

概要書等において提出されている知見の概要 : 1. 体内動態(1)ヒト(概要書p20～)

	ヒト																																																			
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】	○レビューの引用 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)を引用																																																			
概要書・参考文献 (【26】の引用を除く)	○ レビューの引用 EFSA FEEDAPパネル(2005)【47】、ビタミンの辞典(1996)【1】、IOM(2011)【31】、EFSA(2017)【37】、Jones(2008)【48】を引用。ビタミンD₃、25(OH)D₃、1α,25(OH)₂D₃ のビタミンD結合タンパク質(DBP)との親和性及び半減期 等 ○ 原著論文の引用 <table><tr><th>参照</th><th>試験概要</th><th>結果</th></tr><tr><td>Haddad and Rojanasathit(1976)【49】</td><td>対象:健康な成人 ①25(OH)D₃を単回経口摂取(1.5、5.0及び10.0 μg/kg体重) ②[³H]25(OH)D₃又は[¹⁴C]ビタミンD₃を経口摂取</td><td>①血清25(OH)D濃度は投与後4～8時間でピーク、投与前濃度を勘案した半減期は12日間 ②放射活性は投与1時間後には検出。前者は投与後6～10時間、後者は[¹⁴C] 25(OH)D₃及び[¹⁴C]ビタミンD₃が8～10時間後にピーク</td></tr><tr><td>Jetterら(2014)【50】 ※Bischoff-Ferrariら(2012)【55】と同一の試験 二重盲検無作為RCT</td><td>対象:健康な閉経後白人女性 ①②25(OH)D₃又はビタミンD₃(①20 μg/日又は②140 μg/週)を15週間摂取 ③25(OH)D₃、ビタミンD₃又は両者同一量での組合せ(140 μg)を単回摂取</td><td>①、② 投与1週目、15週目に測定(略) ③<table><tr><th colspan="3">Geometric mean</th></tr><tr><td>140 μg vitamin D₃ single dose (R)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>12198</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>140</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>732</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>135</td></tr><tr><td>140 μg calcifediol single dose (T1)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>26474</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>383</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>8.5</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>217</td></tr><tr><td>140 μg vitamin D₃ + 140 μg calcifediol single doses (T2)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>29292</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>399</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>7.2</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>262</td></tr></table></td></tr><tr><td>Shiehら(2017)【51】 並行群間比較臨床試験</td><td>対象:健康な成人 25(OH)D₃又はビタミンD₃(20 μg/日)を16週間摂取</td><td>血清25(OH)D濃度(DBPと結合した状態(ng/mLのオーダー)及び非結合状態(pg/mLのオーダー))は介入期間後増加</td></tr></table>	参照	試験概要	結果	Haddad and Rojanasathit(1976)【49】	対象:健康な成人 ①25(OH)D ₃ を単回経口摂取(1.5、5.0及び10.0 μg/kg体重) ②[³ H]25(OH)D ₃ 又は[¹⁴ C]ビタミンD ₃ を経口摂取	①血清25(OH)D濃度は投与後4～8時間でピーク、投与前濃度を勘案した半減期は12日間 ②放射活性は投与1時間後には検出。前者は投与後6～10時間、後者は[¹⁴ C] 25(OH)D ₃ 及び[¹⁴ C]ビタミンD ₃ が8～10時間後にピーク	Jetterら(2014)【50】 ※Bischoff-Ferrariら(2012)【55】と同一の試験 二重盲検無作為RCT	対象:健康な閉経後白人女性 ①②25(OH)D ₃ 又はビタミンD ₃ (①20 μg/日又は②140 μg/週)を15週間摂取 ③25(OH)D ₃ 、ビタミンD ₃ 又は両者同一量での組合せ(140 μg)を単回摂取	①、② 投与1週目、15週目に測定(略) ③ <table><tr><th colspan="3">Geometric mean</th></tr><tr><td>140 μg vitamin D₃ single dose (R)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>12198</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>140</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>732</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>135</td></tr><tr><td>140 μg calcifediol single dose (T1)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>26474</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>383</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>8.5</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>217</td></tr><tr><td>140 μg vitamin D₃ + 140 μg calcifediol single doses (T2)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>29292</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>399</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>7.2</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>262</td></tr></table>	Geometric mean			140 μg vitamin D ₃ single dose (R)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	12198		C _{max} [ng/mL]	140		T _{max} [h] ^a	732		C _{96h} [ng/mL]	135	140 μg calcifediol single dose (T1)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	26474		C _{max} [ng/mL]	383		T _{max} [h] ^a	8.5		C _{96h} [ng/mL]	217	140 μg vitamin D ₃ + 140 μg calcifediol single doses (T2)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	29292		C _{max} [ng/mL]	399		T _{max} [h] ^a	7.2		C _{96h} [ng/mL]	262	Shiehら(2017)【51】 並行群間比較臨床試験	対象:健康な成人 25(OH)D ₃ 又はビタミンD ₃ (20 μg/日)を16週間摂取	血清25(OH)D濃度(DBPと結合した状態(ng/mLのオーダー)及び非結合状態(pg/mLのオーダー))は介入期間後増加
参照	試験概要	結果																																																		
Haddad and Rojanasathit(1976)【49】	対象:健康な成人 ①25(OH)D ₃ を単回経口摂取(1.5、5.0及び10.0 μg/kg体重) ②[³ H]25(OH)D ₃ 又は[¹⁴ C]ビタミンD ₃ を経口摂取	①血清25(OH)D濃度は投与後4～8時間でピーク、投与前濃度を勘案した半減期は12日間 ②放射活性は投与1時間後には検出。前者は投与後6～10時間、後者は[¹⁴ C] 25(OH)D ₃ 及び[¹⁴ C]ビタミンD ₃ が8～10時間後にピーク																																																		
Jetterら(2014)【50】 ※Bischoff-Ferrariら(2012)【55】と同一の試験 二重盲検無作為RCT	対象:健康な閉経後白人女性 ①②25(OH)D ₃ 又はビタミンD ₃ (①20 μg/日又は②140 μg/週)を15週間摂取 ③25(OH)D ₃ 、ビタミンD ₃ 又は両者同一量での組合せ(140 μg)を単回摂取	①、② 投与1週目、15週目に測定(略) ③ <table><tr><th colspan="3">Geometric mean</th></tr><tr><td>140 μg vitamin D₃ single dose (R)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>12198</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>140</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>732</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>135</td></tr><tr><td>140 μg calcifediol single dose (T1)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>26474</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>383</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>8.5</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>217</td></tr><tr><td>140 μg vitamin D₃ + 140 μg calcifediol single doses (T2)</td><td>AUC₀₋₉₆ [ng/mL・h]</td><td>29292</td></tr><tr><td></td><td>C_{max} [ng/mL]</td><td>399</td></tr><tr><td></td><td>T_{max} [h]^a</td><td>7.2</td></tr><tr><td></td><td>C_{96h} [ng/mL]</td><td>262</td></tr></table>	Geometric mean			140 μg vitamin D ₃ single dose (R)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	12198		C _{max} [ng/mL]	140		T _{max} [h] ^a	732		C _{96h} [ng/mL]	135	140 μg calcifediol single dose (T1)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	26474		C _{max} [ng/mL]	383		T _{max} [h] ^a	8.5		C _{96h} [ng/mL]	217	140 μg vitamin D ₃ + 140 μg calcifediol single doses (T2)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	29292		C _{max} [ng/mL]	399		T _{max} [h] ^a	7.2		C _{96h} [ng/mL]	262											
Geometric mean																																																				
140 μg vitamin D ₃ single dose (R)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	12198																																																		
	C _{max} [ng/mL]	140																																																		
	T _{max} [h] ^a	732																																																		
	C _{96h} [ng/mL]	135																																																		
140 μg calcifediol single dose (T1)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	26474																																																		
	C _{max} [ng/mL]	383																																																		
	T _{max} [h] ^a	8.5																																																		
	C _{96h} [ng/mL]	217																																																		
140 μg vitamin D ₃ + 140 μg calcifediol single doses (T2)	AUC ₀₋₉₆ [ng/mL・h]	29292																																																		
	C _{max} [ng/mL]	399																																																		
	T _{max} [h] ^a	7.2																																																		
	C _{96h} [ng/mL]	262																																																		
Shiehら(2017)【51】 並行群間比較臨床試験	対象:健康な成人 25(OH)D ₃ 又はビタミンD ₃ (20 μg/日)を16週間摂取	血清25(OH)D濃度(DBPと結合した状態(ng/mLのオーダー)及び非結合状態(pg/mLのオーダー))は介入期間後増加																																																		

1. 体内動態(2)動物(概要書p22～)

	動物
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】	○レビューの引用 EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998を引用 ①ラット(吸収・分布・代謝・排泄、静脈内投与、25(OH)D ₃) ②豚(吸収、混餌投与、ビタミンD ₃) ③羊(吸収、筋肉内投与、静脈内投与、ビタミンD ₃ 、25(OH)D ₃) ○原著論文の引用 A.Bar, M.Sharvit, D.Noff, S.Edelstein and S.Hurwitz: Absorption and excretion of cholecalciferol and of 25-hydroxycholecalciferol and metabolites in birds, J. Nutr. .1980; 110: 1930-1934を引用 ④鶏(吸収、排泄、混餌投与、ビタミンD ₃ 、25(OH)D ₃)
概要書・参考文献(【26】の引用を除く)	○レビュー等 EFSA FEEDAPパネル(2005)【47】等の評価書、レビュー等に鳥、ブタにおける分布、残留試験について関係する記載あり

ビタミンD₃に対する25(OH)Dの相対的生理活性(EFSA FEEDAPパネル(2005)【47】)

対象	指標	ビタミンD ₃ に対する25(OH)Dの相対的生理活性	引用 * Soaresら(1995)で引用
鶏、 家禽	カルシウム吸収	2	Myrtle and Norman(1971)*
	骨灰(骨の石灰化)	1.25	Norman and Wong(1972)*
	血漿中カルシウム濃度	4	Haussler and Rasmussen(1972)*
	血漿中カルシウム濃度	1.5	McNutt and Haussler(1973)*
	骨灰	2.5	Sunde(1975)*
	脛骨灰	1～2	Borisら(1977)*
	骨灰 – low P	2 – 2.5	Soaresら(1978)*
	体重増加	4	Fritts and Waldroup(2003)
	体重増加	2	申請者提出文献
ラット	腸管カルシウム吸収、血清カルシウム濃度(カルシウム欠乏ラット)	1.5～5	Bluntら(1968)、Reeveら(1982)

2. ヒトにおける知見 (概要書p24～、別紙1エビデンステーブル)

	ヒト
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】	○レビューの引用 EFSA(2006)、食品添加物公定書解説書第8版(2007)、ビタミン総合辞典(2011)を引用 ビタミンDの急性毒性／生殖発生毒性／過剰症／血清中25(OH)DとビタミンDの毒性／ビタミンDの摂取と高Ca血症／血清中25(OH)D、血清中Ca 及び高Ca 血症
概要書・参考文献	○25(OH)D₃をヒトに投与した試験成績 別紙1参照 ○レビューの引用 血中25(OH)D濃度による評価 ・EFSA(2012)【30】 ・Jones(2008)【48】 血清25(OH)D濃度が750 nmol/L程度までは毒性症状の発現なし ・Hathcockら(2007)【57】 血清25(OH)D濃度が700 nmol/L以上になると高カルシウム血症 ・Heaney(2008)【58】 血清25(OH)D濃度が500 nmol/L以下では毒性認められず その他 ・IOM(2011)等の評価書、レビュー等にビタミンDを投与した試験成績について記載あり(原著は未提出)

3. 毒性(概要書p34~)

	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】	概要書(斜体は【26】に記載の知見と同一の知見) ※詳細は別紙2参照
遺伝毒性	○被験物質: 25(OH)D ₃ ヒト培養末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(<i>in vitro</i>) ○被験物質: ビタミンD ₃ 細菌を用いた復帰突然変異試験(<i>in vitro</i>)	○被験物質: 25(OH)D ₃ 細菌を用いた復帰突然変異試験(<i>in vitro</i>)【67】 マウスリンフォーマ試験(<i>in vitro</i>)【69】 ヒト培養末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(<i>in vitro</i>)【68】 ラットを用いた小核試験(<i>in vivo</i>)【70】
急性毒性 (経口)	○被験物質: 25(OH)D ₃ ラット ○被験物質: ビタミンD ₃ マウス、イヌ	○被験物質: 25(OH)D ₃ ラット【60, 61】
反復投与 毒性	○被験物質: 25(OH)D ₃ 6か月間亜急性毒性試験(ラット) ○被験物質: ビタミンD ₃ 4及び26週間亜急性毒性試験(ラット) 7～21日菅亜急性毒性試験(イヌ) 4か月間亜急性試験(豚) 反復投与試験(サル)	○被験物質: 25(OH)D ₃ 90日間亜急性毒性試験(ラット)【62】 6か月間亜急性毒性試験(ラット)【63】
発がん性	(なし) <参考> ○被験物質: ビタミンD ₃ 26週投与試験(ラット)、発がん修飾作用(ラット、ヒト)	(提出なし)
生殖発生 毒性	○被験物質: 25(OH)D ₃ 生殖毒性試験(ラット) 発生毒性試験(ラット) (投与期間: 妊娠6～15日) (投与期間: 妊娠6～15日) (投与期間: 妊娠15日～授乳期間) 発生毒性試験(ウサギ) <参考> ○被験物質: ビタミンD ₃ 発生毒性試験(ウサギ)、発生毒性試験(ブタ)	○被験物質: 25(OH)D ₃ 生殖毒性試験(ラット)【65】 発生毒性試験(ラット) (投与期間: 妊娠6～15日)【65】 (投与期間: 妊娠6～15日)【65】 (投与期間: 妊娠15日～授乳期間)【65】 発生毒性試験(ウサギ)【65、66】

12

4. 摂取量推計(概要書p38～)

注)太字:指定等要請者による推計値

		ビタミンD	25(OH)D ₃
食品からの摂取量	使用基準(現在)	使用基準なし	(添加物指定なし)
	使用基準案	(変更なし)	・通常の食品形態の食品 10 µg/kg以下 ・カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品 50 mg/kg以下
	摂取量推計(現在)	・通常の食事由来 7.5 µg/日 (平成28年国民健康・栄養調査、摂取量平均値) (平成28年国民健康・栄養調査特別調査【s10】 18～29歳男性(99パーセンタイル値が最大の年代層)では、摂取量の50, 75, 90, 95, 99パーセンタイル値が2.6、8.7、17.8、24.3、53.6 µg/日)	・通常の食事由来 1.17 µg/日 (魚、肉、乳製品、卵の25(OH)D₃含有量の報告値(最大値)に食品群別摂取量を乗じて推計)
	摂取量推計(指定後の増加分)	(推計なし)	・栄養強化のための添加物由来 通常の食品形態の食品 6.47 µg/日 (使用基準案上限に食品群別摂取量を乗じて推計) カプセル・錠剤等 10 µg/日 (使用基準案上限に200mg(カプセル1錠/日の摂取を仮定)を乗じて推計)
皮膚での産生量		・日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会報告書 「国内3 地域(札幌・つくば・那覇)において、顔と両手を露出した状況で、5.5 µgのビタミンD₃を産生するのに必要な日照への曝露時間を求めた報告によると、那覇では冬季でもビタミンD産生が期待できるが、12月の札幌では正午前後以外ではほとんど期待できないとする結果であった(Miyauchiら(2013))。」「平均的な健康な日本人成人がどの程度(何時間)習慣的に日照に曝露しているかに関する信頼度の高いデータは存在しない。」	(なし)

参考：リスク管理に関する参考情報

- (1) 食薬区分
- (2) 食事摂取基準
- (3) 食品の機能性表示に関する制度等

(1) 食薬区分

● 医薬品の範囲に関する基準

(無承認無許可医薬品の指導取締りについて(昭和46年6月1日付け薬発第476号)別紙)(抄。下線を付加)

人が経口的に服用する物が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第2条第1項第2号又は第3号に規定する医薬品に該当するか否かは、医薬品としての目的を有しているか、又は通常人が医薬品としての目的を有するものであると認識するかどうかにより判断することとなる。通常人が同項第2号又は第3号に掲げる目的を有するものであると認識するかどうかは、その物の成分本質(原材料)、形状(剤型、容器、包装、意匠等をいう。)及びその物に表示された使用目的・効能効果・用法用量並びに販売方法、販売の際の演述等を総合的に判断すべきものである。

したがって、医薬品に該当するか否かは、個々の製品について、上記の要素を総合的に検討のうえ判定すべきものであり、その判定の方法は、Ⅰの「医薬品の判定における各要素の解釈」に基づいて、その物の成分本質(原材料)を分類し、効能効果、形状及び用法用量が医薬品的であるかどうかを検討のうえ、Ⅱの「判定方法」により行うものとする。

ただし、次の物は、原則として、通常人が医薬品としての目的を有するものであると認識しないものと判断して差し支えない。

- 1 野菜、果物、調理品等その外観、形状等から明らかに食品と認識される物
- 2 健康増進法(平成14年法律第103号)第26条の規定に基づき許可を受けた表示内容を表示する特別用途食品
- 3 食品表示法(平成25年法律第70号)第4条第1項の規定に基づき制定された食品表示基準(平成27年内閣府令第10号)第2条第1項第10号の規定に基づき届け出た表示内容を表示する機能性表示食品

Ⅰ 医薬品の判定における各要素の解釈

1 物の成分本質(原材料)からみた分類

物の成分本質(原材料)が、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるか否かについて、別添1「食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いについて」(以下「判断基準」という。)により判断することとする。
(略)

Ⅱ 判定方法

(略)

医薬品とみなす範囲は次のとおりとする。

- (一) 効能効果、形状及び用法用量の如何にかかわらず、判断基準の1. に該当する成分本質(原材料)が配合又は含有されている場合は、原則として医薬品の範囲とする。
- (二) 判断基準の1. に該当しない成分本質(原材料)が配合又は含有されている場合であって、以下の①から③に示すいずれかに該当するものにあっては、原則として医薬品とみなすものとする。
 - ① 医薬品的な効能効果を標ぼうするもの
 - ② アンプル形状など専ら医薬品的形状であるもの
 - ③ 用法用量が医薬品的であるもの

● 食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いについて

(医薬品の範囲に関する基準(無承認無許可医薬品の指導取締りについて(昭和46年6月1日付け薬発第476号)別紙)別添1)(抄)

1. 「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」の考え方

(1) 専ら医薬品としての使用実態のある物

解熱鎮痛消炎剤、ホルモン、抗生物質、消化酵素等専ら医薬品として使用される物

(2) (1)以外の動植物由来物(抽出物を含む。)、化学的合成品等であって、次のいずれかに該当する物。ただし、一般に食品として飲食に供されている物を除く。

- ① 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指定成分(別紙参照)に相当する成分を含む物(ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く)
- ② 麻薬、向精神薬及び覚せい剤様作用がある物(当該成分及びその構造類似物(当該成分と同様の作用が合理的に予測される物に限る)並びにこれらの原料植物)
- ③ 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって、保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要性がある物

注1) ビタミン、ミネラル類及びアミノ酸(別紙参照)を除く。ただし、ビタミン誘導体については、食品衛生法の規定に基づき使用される食品添加物である物を除き、「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に収載される物とみなす。

例)

例	「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」への収載	食薬区分
ビタミンD	収載されない	使用目的・効能効果・用法用量等が医薬品的である場合、原則として医薬品とみなす
25(OH)D ₃ (現在)	収載される物とみなす	効能効果、形状及び用法用量の <u>如何にかかわらず</u> 、原則として医薬品とみなす
25(OH)D ₃ (添加物指定後、食品衛生法の規定に基づき使用される場合)	収載される物とみなされない	使用目的・効能効果・用法用量等が医薬品的である場合、原則として医薬品とみなす
1α,25(OH) ₂ D ₃	収載される物とみなす	効能効果、形状及び用法用量の <u>如何にかかわらず</u> 、原則として医薬品とみなす
1α(OH)D ₃	収載される物とみなす	効能効果、形状及び用法用量の <u>如何にかかわらず</u> 、原則として医薬品とみなす

(2) 食事摂取基準

食事摂取基準①

【日本人の食事摂取基準(2015年版)について】

策定目的: 日本人の食事摂取基準は、健康増進法(平成14年法律第103号)第30条の2に基づき厚生労働大臣が定めるものとされ、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギーと栄養素の量の基準を示すものである。

使用期間: 平成27(2015)年度から平成31(2019)年度の5年間。

【ビタミンDについて、策定した食事摂取基準】

目安量(AI): 特定の集団における、ある一定の栄養状態を維持するのに十分な量として「目安量」を定義する。十分な科学的根拠が得られず「推定平均必要量」が算定できない場合に算定するものとする。実際には、特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量として与えられる。基本的には、健康な多数の人を対象として、栄養素摂取量を観察した疫学的研究によって得られる。

耐用上限量(UL): 健康障害をもたらすリスクがないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量として「耐容上限量」を定義する。これを超えて摂取すると、過剰摂取によって生じる潜在的な健康障害のリスクが高まると考える。

〈ビタミンDのポイント〉

- ビタミンD₂とビタミンD₃を区別せず、ビタミンDとして両者の合計量で算定した。
- 成人の目安量については、2010年版における目安量を変更すべきとする積極的な科学的根拠はないと判断し、同様の値とした。
- 小児の目安量については、成人で得られた目安量を基に成長因子を考慮し、体表面積を推定する方法により外挿して算出した。
- 乳児の目安量は、くる病防止の観点から設定した。
- 妊婦・授乳婦については、付加量ではなく目安量として必要と考えられる量を設定した。
- 耐容上限量については、策定根拠の見直しを行い、成人については100 μ g/日とし、乳児については、アメリカ・カナダの食事摂取基準と同様の方法で設定。小児については、18～29歳の値と乳児の値の間を参照体重を用いて体重比から外挿した。

ビタミンDの食事摂取基準 (μg / 日)

性 別	男 性		女 性	
年齢等	目安量	耐受上限量	目安量	耐受上限量
0～5（月）	5.0	25	5.0	25
6～11（月）	5.0	25	5.0	25
1～2（歳）	2.0	20	2.0	20
3～5（歳）	2.5	30	2.5	30
6～7（歳）	3.0	40	3.0	40
8～9（歳）	3.5	40	3.5	40
10～11（歳）	4.5	60	4.5	60
12～14（歳）	5.5	80	5.5	80
15～17（歳）	6.0	90	6.0	90
18～29（歳）	5.5	100	5.5	100
30～49（歳）	5.5	100	5.5	100
50～69（歳）	5.5	100	5.5	100
70以上（歳）	5.5	100	5.5	100
妊婦			7.0	—
授乳婦			8.0	—

出典：厚生労働省「日本人の食事摂取基準（2015年版）スライド集」
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000056112.html>

食事摂取基準②

【日本人の食事摂取基準(2020年版)について】

策定目的: 国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギーと栄養素の量の基準を示すものである。

使用期間: 2020年度から2024年度の5年間。

【改訂作業】

・2018年度に「日本人の食事摂取基準(2020年版)」策定検討会を立ち上げ、改定に向けた検討を重ね、年度内に検討会報告書案をとりまとめる予定。参考資料4 は第5回日本人の食事摂取基準策定検討会(平成31年2月22日)で提示された案の抜粋(総論、各論(ビタミンD))。

・2019年度中に、2020年度から使用する食事摂取基準について大臣告示を行う予定。

【ビタミンDについて、策定される食事摂取基準(予定)】

目安量(AI)

耐用上限量(UL)

(3) 食品の機能性表示に関する制度等

出典：平成28年1月22日第1回 機能性表示食品制度における機能性関与成分の取扱い等に関する検討会資料2「機能性表示食品制度の概要と現状」(消費者庁食品表示企画課)

食品の機能性表示制度及び関連する制度 比較表

	法的根拠	認証方式	対象となる成分	可能な機能性表示	安全性	マーク
いわゆる健康食品 健康補助食品、栄養補助食品、栄養調整食品、栄養強化食品等	なし	なし	ルールなし	不可 〔保健機能食品と紛らわしい名称、も含めて不可〕	食品衛生法の遵守※2が必要	なし。ただし一部に民間の独自制度によるものがある。
特定保健用食品	・健康増進法第26条 ・健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令 ・食品表示法第4条第1項に基づく食品表示基準	国による個別許可	作用機序※1が明らかに なっている成分	健康の維持、増進に役立つ、又は適する旨を表示(疾病リスクの低減に資する旨を含む) 〔例：糖の吸収を穏やかにします。〕	食品衛生法の遵守※2を前提として ・消費者委員会及び食品安全委員会において個別に審査	
栄養機能食品	・食品表示法第4条第1項に基づく食品表示基準	自己認証(国への届出不要) 対象成分及び含有量の基準は国が策定	ビタミン13種類、ミネラル6種類、脂肪酸1種類	栄養成分の機能の表示(成分ごとに国が定める定型文) 〔例：カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。〕	食品衛生法の遵守※2を前提として ・含有量の基準を国が策定	なし
機能性表示食品	・食品表示法第4条第1項に基づく食品表示基準	事前届出制(販売前に国への届出が必要)	作用機序※1が明らかに なっている成分 (栄養成分を除く)	健康の維持及び増進に役立つ旨又は適する旨(疾病リスクの低減に係る旨を除く) 〔例：A(機能性関与成分)が含まれ、Bの機能があることが報告されています。〕	食品衛生法の遵守※2を前提として ・十分な食経験又は試験による安全性確認 ・機能性関与成分と医薬品との相互作用の確認 ・摂取量を踏まえた製品規格の設定 ・最終製品の分析 ・情報開示	なし
医薬品	・医薬品医療機器等法第2条第1項	国、都道府県による個別承認	医薬品成分	効能・効果の表示 〔例：鉄欠乏性貧血(鉄剤) 骨粗鬆症(ビタミンD3剤) 関節痛、神経痛、腰痛、五十肩(コンドロイチン製剤)〕	国、都道府県の個別審査	なし
医薬部外品	・医薬品医療機器等法第2条第2項	国、都道府県による個別承認	医薬品成分等	効能・効果の表示 〔例：滋養強壮、虚弱体質、肉体的疲労・病中病後などの場合の栄養補給(ビタミン含有保健剤)〕	国、都道府県の個別審査	なし

※1 作用機序とは、体の中で成分がどのように働いているか、という仕組み 〔例〕難消化性デキストリンは、腸内で糖と結合することで、糖の吸収を抑える。
※2 ①食品等の規格及び基準(食品衛生法第11条)、②有毒・有害物質の混入防止措置等に関する基準(食品衛生法第50条)

日照ばく露による皮膚でのビタミンD合成量 #6
12月の札幌でも正午前後の2時間日照を受ければ約7.5 µgのビタミンD₃が産生されると考えられる。平均的な日本人の習慣的日照ばく露時間の信頼度の高いデータは存在しない。

規制状況等

コレカルシフェロール(ビタミンD₃) 使用基準 なし
エルゴカルシフェロール(ビタミンD₂) 同上 #4



国民健康・栄養調査 ビタミンD摂取量

○平成28年調査(µg/日)平均値 7.5、標準偏差 8.0、中央値 3.8
○平成28年特別調査(µg/日)【s10】18~29歳男性
50、75、95、99パーセンタイル値 2.6、8.7、24.3、53.6

ビタミンD 耐容上限量
(18歳以上) 50 µg/日

【参考】#7
NOAEL 60 µg/日
LOAEL 95 µg/日(高カルシウム血症)

ビタミンD 耐容上限量
(18歳以上) 100 µg/日 #5

【参考】#6
NOAEL 250 µg/日
LOAEL 1,250 µg/日(高カルシウム血症)

ビタミンD 目安量
(18歳以上) 5.5 µg/日 #5
(妊婦は+1.5、授乳婦は+2.5)

栄養機能食品 #3
1.65 ~ 5 µg/日

医薬部外品 #2
1.25 ~ 5 µg/日

一般用医薬品 #1
1.25 ~ 10 µg/日



指定等要請者の考えるULadd
18 µg/日
NOAEL 50 µg/日
(Barger-Luxら(1998))
UF 2.5
※通常の食事からの摂取量
(1.2 µg/日)を考慮

<米>医薬品
開始量 30 µg/日
(60 µg/日まで増量)
【適用】慢性腎臓病患者
における二次性副甲状腺
機能亢進症

提出されたヒト介入試験 最高摂取量
【52】Barger-Luxら(1998)
50 µg/日(摂取期間 4週間)
毒性所見なし

指定等要請者の考える
25(OH)D₃推定一日摂取量最大値
食品由来 1.2 µg/日
添加物由来 16.5 µg/日
(うちカプセル・錠剤等から10 µg/日)

FDA(2007)飼料添加物評価
ADI 0.05 µg/kg体重/日
(体重55.1kgの場合、2.8 µg/日)
【根拠】ウサギ発生毒性試験
【NOAEL】5 µg/kg体重/日
【UF】100

EFSA FEEDAPパネル(2005)
UL 10 µg/日
【根拠】50 µg/日(ビタミンDの
UL)÷5(ビタミンDに対する
25(OH)Dの相対的生理活性*)
*ラット及び鶏での骨石灰化、
小腸Ca輸送能等の効果



#1 ビタミン主薬製剤(輸入)承認基準について(昭和63年2月1日薬発第90号厚生省薬務局長通知))
#2 新指定医薬部外品の製造販売承認基準等について(平成11年3月12日医薬部外品第283号厚生省医薬安全局長通知)／新指定医薬部外品の製造販売承認基準の一部改正について(平成29年3月28日薬生0328第10号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知))
#3 食品表示基準(平成27年内閣府令第10号) #4 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号) #5 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)
#6 日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会報告書 #7 日本人の食事摂取基準(2010年版)策定検討会報告書

25(OH)D₃を被験物質とする試験成績

25(OH)D₃の分子量(400.66)で換算 1α,25(OH)₂D₃の分子量(416.64)で換算 カルシウム原子量(40.08)で換算

資料1別紙1

基準値

30-100 ng/mL*(75-250 nmol/L) 20-60 pg/mL*(48-144 pmol/L) 8.8-10.6 mg/dL (2.2-2.7 mmol/L) **
* 岡崎亮:25水酸化ビタミンD測定の意義. モダンメディア 63巻3号2017 **標準生理学第8版(医学書院)

☆: グラフからの読取

#	著者名(発行年)【文献番号】	試験計画							被験物質/投与量		投与期間(週)	被験者数	血清25(OH)D ₃ (nmol/L)					血清1α,25(OH) ₂ D ₃ (pmol/L)					血清Ca(mmol/L)					血清PTH(pg/mL)										
		研究デザイン	群設定	年齢層(歳)	性別	群の特異性	民族/人種/地域/その他	規模(人)	被験物質	μg/日			投与前		投与後		変化量		投与前		投与後		変化量		投与前		投与後		変化量		投与前		投与後		変化量			
1	Barger-Luxら(1998)【52】	非盲検比較試験	オープンラベル	24~37(平均28±4)	男		アメリカ	116					平均	SD			平均	SEM	平均	SD			平均	SEM	平均	SD			平均	SEM			平均	SEM				
・目的:ビタミンD ₃ 、25(OH)D ₃ 、1,25(OH) ₂ D ₃ が、これらの物質の血中濃度に与える影響についての定量的な検討。 ・ビタミンD ₃ 及び25(OH)D ₃ 投与群において、血清Ca濃度への影響無し。									D ₃	25	8	13	67	25			28.6	5.3	92	19			-5.5	5.6	2.41	0.07					39.9	3.2			-0.2	2.4		
										250	8	11					146	12					2	8					40.3	5.9			-7.8	3.3				
										1,250	8	14					643	42.7					-11	6.6					38	3.4			-18	2.5				
									25(OH)D ₃	10	4	13			40	4.4			11.3	5.5			33.1	2.4			-0.3	2.4										
										20	4	14			76.1	6.2			2.9	4.7			33	2.4			-1	2.1										
										50	4	14			206	17.3			7.4	3.8			31.8	2.1			-5.1	1.1										
									1,25(OH) ₂ D ₃	0.125	2	12			-6.7	3.5			10.2	4.3			0.06		35.6	2.7			-2.8	2								
										0.25	2	13			-3.3	2.2			46.1	7.7			0.05		40.3	3.9			-14	3.6								
										0.5	2	12			-4.4	2.4			60.2	6.4					39.8	4.1			-18	3.6								
2	Navarro-Valverdeら(2016)【53】	RCT	無作為	67±6	女	閉経後、骨粗鬆症	スペイン(北緯36.7度)	40																														
・目的:ビタミンD ₃ 及び25(OH)D ₃ が、血清25(OH)濃度に与える影響についての検討									D ₃	20	52	10	40.5	4.7	86.2	23.7	45.7	19.5						2.35	0.05	2.4	0.05			57.2	11.0	41.6	10.5					
									25(OH)D ₃	20	52	10	37.2	4.2	188	24	151	22.3									2.5	0.05							32.5	8.8		
										約40(266μg/週)	52	10	38	3.7	233	81.2	195	79.3									2.5	0.08							29.0	5.9		
											約20(266μg/2週)	52	10	39.5	4	211	22.2	171	34.8									2.5	0.05							30.4	5.8	
3	Cashmanら(2012)【54】	二重盲検RCT	無作為	50以上、57.2±6.3	男女		アイルランド(北緯51度)	男25/女31					平均	SD	平均	SD									平均	SD	平均	SD			中央値	IQR	中央値	IQR				
・目的:冬季の血清25(OH)D濃度の上昇作用について、25(OH)D3は同量のビタミンD ₃ の5倍以上の活性をもつかの検討									プラセボ	0	10	16	42.7	12.6	41.2	11.1									8.4	0.2	8.5	0.3			65.6	47.4-70.2	65.8	54.5-87.8				
									D ₃	20	10	13	49.7	16.2	69	8.7									8.3	0.3	8.5	0.2			47.3	41.5-57.5	44.2	40.1-52.7				
									25(OH)D ₃	7	10	14	42.5	8.9	70.7	9.9									8.4	0.2	8.5	0.1			58.6	52.8-69.9	52.7	41.1-62.7				
										20	10	12	38.2	9.9	135	26									8.4	0.3	8.5	0.3			57.9	42.5-73.5	40.5	34.6-61.6				
4	Shiehら(2017)【51】	RCT	無作為	18以上、平均36	不明	血清25(OH)D濃度50nmol/L未満	アメリカ(北緯34度)	35*					平均	SD	平均	SD			平均	SD	平均	SD			平均	SD												
** white 5/ African American 11/ Asian American 12/ Hispanic, Latino 7 ・目的:25(OH)D3及びビタミンD3が、血清total 25(OH)D濃度(結合型及び遊離型)及びfree 25(OH)D(遊離型)濃度に与える影響についての検討。また、PTHの変動はtotal又はfree25(OH)D濃度のいずれとより相関しているかの検討。 ・血中及び尿中カルシウム濃度に有意な変化はない。									D ₃	60	16	16	40.4	9.2	73.9	10	34.4		124	34	160	33	36.0		2.32	0.10					40.1	18.6	低下傾向					
									25(OH)D ₃	20	16	19	42.4	6.2	106	40	63.6		141	42	169	56	27.6		2.40	0.07					34.6	13.9	低下傾向					

25(OH)D₃を被験物質とする試験成績

25(OH)D₃の分子量(400.66)で換算 1α,25(OH)₂D₃の分子量(416.64)で換算 カルシウム原子量(40.08)で換算

資料1別紙1

基準値

30-100 ng/mL*(75-250 nmol/L) 20-60 pg/mL*(48-144 pmol/L) 8.8-10.6 mg/dL (2.2-2.7 mmol/L) **
* 岡崎亮:25水酸化ビタミンD測定の意義. モダンメディア 63巻3号2017 **標準生理学第8版(医学書院)

☆: グラフからの読取

#	著者名(発行年)【文献番号】	試験計画							被験物質/投与量		投与期間(週)	被験者数	血清25(OH)D ₃ (nmol/L)						血清1α,25(OH) ₂ D ₃ (pmol/L)						血清Ca(mmol/L)						血清PTH(pg/mL)					
		研究デザイン	群設定	年齢層(歳)	性別	群の特異性	民族/人種/地域/その他	規模(人)	被験物質	μg/日			投与前		投与後		変化量		投与前		投与後		変化量		投与前		投与後		変化量		投与前		投与後		変化量	
5	Bischoff-Ferrariら(2012)【55】	二重盲検RCT	無作為	50～70、平均65±7.2	女性	閉経後、血清25(OH)D濃度20-60 nmol/L	スイス	20					平均	SE	平均	SE			平均	SE	平均	SE			平均	SE	平均	SE			平均	SE	平均	SE		
・目的:ビタミンD ₃ 及び25(OH)D ₃ が、血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討。また、血圧、下肢機能、自然免疫マーカーに与える影響についての検討。									D ₃	20	15	10	35.4	9.0	77.3	4.0			92.7	29	97.2	7.0			2.27	0.08	2.27	0.03			54.87	10.71	51.68	3.43		
									25(OH)D ₃	20	15	10	30.6	10.2	173	3.9			79.3	33	127.4	6.6			2.26	0.07	2.27	0.03			63.22	16.37	43.00	3.43		
6	Peacockら(2000)【56】	二重盲検RCT	無作為	60以上、平均M 75.9/F 73.7	男女		アメリカ	男122/女316				開始時(4年脱落数)			投与1年後								☆										☆			
・目的:高齢者において、カルシウム及び25(OH)濃度を基準範囲の中で高値を維持することが、臀部の骨密度及び構造並びに骨代謝回転に与える影響についての検討。 ・4年間の試験中に血清25(OH)D濃度が250 nmol/Lを超えた被験者は無かった ・高カルシウム血症、高カルシウム尿症の報告なし									プラセボ	0	4年	135(61)	M 65.0 / F 60.0					M 91/F 106				-26		M 2.25 / F 2.28					M 37/F 40				8			
									25(OH)D ₃	15	4年	132(69)	60.5		119			M 94/F 106				-25		M 2.28 / F 2.28						M 37/F 41					1	
7	伊藤ら(2016)【43】	二重盲検RCT	無作為	50～69	女	閉経後、血清25(OH)D 75 nmol/L以下	日本(東京)	66					平均	SD	平均	SD			平均	SD	平均	SD			平均	SD	平均	SD			平均	SD	平均	SD		
・目的:25(OH)D ₃ 又はビタミンD ₃ が血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討									プラセボ	0	16	24	56.2	11.2	46.9	11.2			123	33	119	26			2.32	0.08	2.39	0.10			55.9	24.6	55.9	19.6		
									D ₃	10	16	21	54.9	14	71.6	23.6			121	30	151	33			2.32	0.07	2.38	0.05			59.7	16.6	54.8	12.4		
									25(OH)D ₃	10	16	21	55.2	15.2	125	47.4			112	26	174	54			2.35	0.04	2.39	0.07			54.7	19.4	50.6	16.6		
8	清水及び清水(2017)【44】	二重盲検RCT	無作為	45～74	男女	血清25(OH)D濃度 75 nmol/L以下	日本(東京、横浜)	男66/女149					平均	SD	☆				平均	SD	平均	SD			平均	SD	平均	SD			平均	SD	平均	SD		
・目的:25(OH)D ₃ が、血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討 ・試験責任医師は有害事象(投与群73例256件、プラセボ群74例339件。感冒、腹痛等)と試験食品との関連性を否定									プラセボ	0	16	105	48.7	13	49.9				130	34	145	37			2.32	0.08	2.28	0.08			51.4	15.7	53.5	18.3		
									25(OH)D ₃	10	16	110	48.9	13.7	112				130	43	178	57			2.32	0.08	2.29	0.08			48.1	14.9	46.3	14.6		

提出されている毒性試験¹

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	25(OH)D ₃ ・H ₂ O	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	DSM 社社内資料 (2013) (参照 i) 【67】
染色体異常	マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	25(OH)D ₃ ・H ₂ O	最高用量 25 µg/mL (+S9) 7.5 µg/mL (-S9)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	DSM 社社内資料 (2016a) (参照 ii) 【69】
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	ヒト培養末梢血リンパ球 (女性 1 名: 試験 1、男性 1 名: 試験 2)	25(OH)D ₃ ・H ₂ O	最高用量 ・試験 1 : 57.1 µg/mL (+S9) 、 6.1 µg/mL (-S9) (22 時間後) ・試験 2 : 57.1 µg/mL (+S9) 、 10.0 µg/mL (-S9) 、 (46 時間後)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	DSM 社社内資料 (2004) [†] (参照 iii) 【68】
	小核試験 (<i>in vivo</i> , GLP)	ラット (Wistar、各群雄 5 匹、骨髄)	25(OH)D ₃ ・H ₂ O	最高用量 50 mg/kg 2 回強制経口投与 (24 時間間隔)	陰性	DSM 社社内資料 (2016b) (参照 iv) 【70】

注) +/−S9 : 代謝活性化系の存在下/非存在下

毒性	投与期間 投与経路	供試動物	投与物質	結果 ²	文献
急性毒性	単回経口	ラット	25(OH)D ₃ ・H ₂ O	LD ₅₀ : 雌 >200 mg/kg 体重	DSM 社社内資料 (2004) [†] 、GLP (参照 v) 【61】
	単回経口	ラット	25(OH)D ₃ ・H ₂ O	LD ₅₀ : 雄 >320 mg/kg 体重	DSM 社社内資料 (1975) [†] (参照 vi) 【60】

¹ †: 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) で参照

² ビタミン D を含む基礎餌を使用しているが、詳細な含有量は不明

毒性	試験	動物 群設定	投与物質	投 与 経 路	投与量 ($\mu\text{g/kg}$ 体 重 / 日) ²	結果	文献
亜 急 性 毒 性	90 日 間 経口投与 試験	ラ ッ ト (Wistar (Han) ; 雌雄、各 群)	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	混 餌	0、7、 20、60、 180	180 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日：血漿無機リン 濃度の上昇（雌雄） 60 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上：副腎の絶対 及び相対重量の増加（雌） 20 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上：腎石灰化、 腎盂腎炎（雌雄）、卵巣の間質細胞 の肥大、ヘモグロビン濃度の低値 （雌）等 7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上：血漿カルシ ウム濃度の上昇（雌雄）、尿中カル シウム濃度の上昇、尿中 pH の低 下（雌。雄は 20 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日 以上）等 試験実施者：認められた所見で、 毒性所見と評価される所見はな く、NOAEL 180 $\mu\text{g/kg}$ 体重/ 日。NOEL は設定できない。 備考：血清中 25(OH)D ₃ 、ビタミン D ₃ 濃度の測定（非 GLP）あり	DSM 社 社 内 資 料 (2014)、GLP (参 照 vii) 【62】
	6 か月経 口投与試 験	ラ ッ ト (SD ;、 雌雄、各 群 15 匹)	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	混 餌	0、12、 40、120	120 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日：腎盂尿路結石 (雄) 40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上：摂餌量の減 少（雌雄） 40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日以上：膀胱尿路結 石（雄） 全群：腎石灰化（雌） 試験実施者：腎石灰化及び尿路結 石の増加はビタミン D の影響と考 えられる。	DSM 社 社 内 資 料 (1972)* (参照 viii) 【63】
生 殖 発 生 毒 性	発生毒性 試験（投 与期間： 妊娠 6-15 日）	ラ ッ ト (SD ; 雌、各群 12 匹)	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	強 制 経 口 投 与	0、12、 40	<母動物> 投与群：体重増加量の低値傾向 <胎児> 40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日：第 14 肋骨の片 側発生、第 12 肋骨の不完全骨化、 第 11 椎弓由来の 2 肋骨の発生(全 て同一個体) 等 試験実施者：投与群の胎児で認め られた異常や変異の発生頻度は低 く、背景データの胎児における発 生頻度と同程度であり、催奇形性 はなし	DSM 社 社 内 資 料 (1975)* (参 照 ix) 【65 (p186 ~)】
	発生毒性 試験（投	ラ ッ ト (SD ;	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	強 制	0、60	<胎児> 投与群：泉門の拡張及び 中央腰椎の不完全骨化、肋骨の不	DSM 社 社 内 資

与期間： 妊娠 6-15 日)	雌、各群 12 匹)		経 口 投 与		規則な湾曲等 試験実施者：投与群で認められた 変異や異常は、対照群でも発現し ていて、異常の発現数も少ないこ とから、催奇形性なし	料 (1975)†(参照 ix)【65 (p203 ～)】
発生毒性 試験 (投 与期間： 妊 娠 15 日・児 動 物離乳ま で)	ラ ッ ト (SD ； 雌、各群 20 匹)	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	強 制 経 口 投 与	0、12、 40、60	試験実施者：妊娠、分娩、授乳及 び児動物の生存率について、投与 の影響は認められない	DSM 社 社 内 資 料 (1975)†(参照 ix)【65 (p233 ～)】
生殖毒性 試験 (投 与期間： 雄：交配 前 60 日 間及び交 配期間 雌：交配 前 14 日 間から分 娩期間ま で)	ラ ッ ト (SD ； 雄、各群 10 匹 及 び雌、各 群 20 匹)	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	強 制 経 口 投 与	0、12、 40	<母動物> 12 µg/kg 体重/日：体重の低値傾 向、平均死産児数の増加 試験実施者：平均死産児数の増加 について、用量相関性が認められ ず、投与の影響とは見なさない。 交配率、妊娠及び分娩に投与に起 因する影響は認められず。	DSM 社 社 内 資 料 (1975)†(参照 ix)【65 (p174 ～)】
発生毒性 試験 (投 与期間： 妊娠 6-18 日)	ウ サ ギ (ダッチ ベルテッ ド；雌、各 群 15 及 び 18 匹)	25(OH)D ₃ ・ H ₂ O	強 制 経 口 投 与	0、5、 25、50	<胎児> 50 µg/kg 体重/日：胸骨分節の非対 称、上腕骨の奇形、橈骨の奇形、 尾椎の融合、腰椎の不完全骨化 25 µg/kg 体重/日以上：肋骨の異常 な湾曲、肩甲骨の奇形 試験実施者：骨格異常の用量依存 的な増加が認められているため、 25 µg/kg 体重/日以上用量で催 奇形性がある ^注	DSM 社 社 内 資 料 (1975)†(参照 ix)【65 (p244 ～)】

注) 見解書：ウサギはビタミン D に対して非常に感受性が高く、ビタミン D が低濃度であっても急激に高カルシウム血症となること、この高カルシウム血症に起因して催奇形性的影響が生じた可能性があることから、ウサギをビタミン D についてのヒトへの毒性試験モデルに使用すべきではない (参照 X)【66】

参照文献

- i [67] DSM 株式会社社内資料: DSM047117: Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay, 2013 年 4 月 (未公表)
- ii [69] DSM 株式会社社内資料: Evaluation of the mutagenic activity of DSM047117 in an in vitro mammalian cell gene mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells, 2016 年 3 月 (未公表)
- iii [68] DSM 株式会社社内資料: Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes in vitro with calcifediol, 2004 年 12 月 (未公表)
- iv [70] DSM 株式会社: Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with DSM047117, 2016 年 7 月 (未公表)
- v [61a] DSM 株式会社社内資料: Calcifediol, Acute oral toxicity study in rats, 2004 年 5 月 (未公表)
- vi [60a] DSM 株式会社社内資料: 25-hydroxycholecalciferol, Acute LD50 studies in the rat and mouse, 1975 年 10 月 (未公表)
- vii [62] DSM 株式会社社内資料: 90-day oral toxicity study with DSM047117 by dietary administration in the rat followed by a 28-day recovery period, 2014 年 12 月 (未公表)
- viii [63] DSM 株式会社社内資料: 25-hydroxycholecalciferol, six months oral toxicity in rats, 1973 年 3 月 (未公表)
- ix [65] DSM 株式会社社内資料: 25-hydroxycholecalciferol, Reproduction studies, 1975 年 ~1976 年 (未公表)
- x [66] DSM 株式会社社内資料: Supplement on 25-hydroxycholecalciferol safety, 2012 年 6 月