

「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論点（案）

平成 31 年 2 月 28 日

事務局より：

今後、以下の論点に留意して、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（2017年7月食品安全委員会決定。以下「栄養指針」という。）に沿って評価を進めることとよろしいでしょうか。第10回以降のWGにおいては、評価開始にあたって、まず、今後の審議で留意すべき論点について確認する予定です。過不足等コメントいただければと思います。

なお、検討が必要とされた点について、提出された文献の中に関連するものが含まれていない場合は、補足資料の提出を依頼することになります。

1. 基本的な考え方

(1) 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (25(OH)D₃) の評価にあたっては、ビタミン D に係る知見（特に、ビタミン D₃ 摂取時のヒトにおける知見、日本における摂取量）を参照する必要があるのではないか。

例えば、ビタミン D の過剰摂取により有害影響が認められた知見等（特に、血清 25(OH)D₃ 濃度の情報がある知見）も参照する必要があるか。その場合、どのような基準で知見を選択すればよいか（知見の種類（介入試験、症例報告、メタアナリシス等）、用量設定等。教科書、総説で十分か、原著を参照するか）。

(2) 特定の集団を考えた検討を行う必要はあるか。 ビタミン D の食事摂取基準（2010年版、2015年版）において乳児（1歳以下）は成人とは異なる指標（成長遅延）を用いていることを鑑み、乳児については別途検討する必要があるのではないか。 また、小児、妊婦についても慎重な検討が必要ではないか。

(3) 25(OH)D₃ は欧米で医薬品として使用されている。健康なヒトを対象としていない場合も含め、医薬品の承認申請書、審査報告書、添付文書、市販後の副作用報告の有無を参照し、評価に活用できるか検討が必要ではないか。

2. 体内動態

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)、ビタミン D に係る諸外国の評価機関の評価書及び総説、25(OH)D₃ をヒトに投与した試験成績等が提出されている。

(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 D₃ 及び 25(OH)D₃ 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

1 α , 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。

3. ヒトにおける知見

指定等要請者は 25(OH)D $_3$ を被験物質とする国内外の臨床試験成績（資料 1 別紙 1）を基に、食事摂取基準（2015）におけるビタミン D と同様に、25(OH)D $_3$ の過剰摂取による有害影響の指標を「高カルシウム血症」として評価している。IOM（2011）等では、ビタミン D の過剰摂取に関連する健康障害として、高カルシウム血症の他、高カルシウム尿症、腎障害、軟組織の石灰化障害、成長遅延（小児）が挙げられている。

25(OH)D $_3$ を被験物質とする試験は、いずれも成人（閉経後女性、高齢者を含む）を対象としており、乳幼児、小児、妊婦、授乳婦についての情報は添付されていない。また、ビタミン D との比較に関する試験がほとんどで、最大摂取量は 50 μ g/日（日本人を対象とした試験では最大で 10 μ g/日）。被験物質の投与により、有害影響が生じたとする報告はない。

さらに、ビタミン D を被験物質とする知見は総説、国際機関等のリスク評価書等が主で、個別試験の原著は添付されていない。

- (1) 25(OH)D $_3$ の摂取によるヒトへの影響、特に有害影響を何と考えるか。 指定等要請者は「高カルシウム血症」を評価の指標（エンドポイント）としているが、妥当か。「高カルシウム血症」をヒトへの有害影響の評価の指標とする場合、本指標を、「ヒトにおける影響の 1～7 の分類」のどこに位置付けるか。
- (2) 血清 25(OH)D 濃度、1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ 濃度について、健康なヒトでの変動範囲、ビタ

ミン D 過剰摂取時に認められた変動範囲について確認し、評価の指標として用いることができるか検討が必要ではないか。

- (3) 血清 PTH 濃度について、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 摂取群で有意な低下が認められているヒトにおける知見があるが、評価の指標として用いることができるか検討が必要ではないか。カルシウム濃度が基準範囲にある場合は「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」と考え、評価の指標としては不適當か。
- (4) (個別試験の評価時に議論する予定) 提出されている知見に、情報不足である等、不適切なものはあるか。また、各知見について、評価した科学的水準 (A~C の分類) は、要請者案のとおりでよいか。
- (5) (個別試験の評価後に議論する予定) $25(\text{OH})\text{D}_3$ のみの試験成績を考えると、ヒト介入試験において有害影響が何も認められていないため、HOI を検討する必要があるのではないか。その場合、Barger-Lux らによる最大摂取量 (50 $\mu\text{g}/\text{日}$) を用いることになるか。ビタミン D を被験物質とする試験成績と併せて考えると、HOI ではなく、NOAEL の設定とできるか。

4. 毒性

$25(\text{OH})\text{D}_3$ を被験物質とする試験成績が提出されている。なお、栄養指針においては、ヒトにおける知見に重点を置いた評価を行い、動物試験については、必要な範囲において評価することとされている。

- (1) 発生毒性試験 (ウサギ) で催奇形性 (骨格異常) が認められている。指定等要請者は、ウサギはモデル動物として不適切としているが、どう考えるか。
- (2) (個別試験の評価時に議論する予定) 提出されている知見に、評価には必要ないもの、又は評価の材料として不適切なもの (試験設計に関する情報不足、動物種 (ウサギ) 等) はあるか。ビタミン D の試験成績等、あえて追加すべき知見はあるか。
- (3) (個別試験の評価時に議論する予定) カルシウムの調整に係る生理作用等の既知の生理作用から予測できない安全性上の懸念を示唆する所見はあるか。

5. 摂取量推計

- (1) 指定等要請者による $25(\text{OH})\text{D}$ の摂取量の推計手法 (設定した食品群、 $25(\text{OH})\text{D}$ 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 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ 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 D₃ 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。

6. 食品健康影響評価

- (1) 現在の使用基準案の下で添加物として使用することについて、特段の安全性上の懸念はあるか。
なお、特定の使用方法について過剰摂取の懸念等がある場合等、使用基準案も含むリスク管理措置（案）に懸念がある場合は、評価結果に附言して答申することが考えられる。
- (2) どの知見を基に、どのような算出根拠（NOAEL、不確実係数（UF）等）をもって ULadd を出すことが適当か。UF に考慮すべき事項としては何があるか。
- (3) ULadd を設定する際に、食品からのビタミン D 摂取量（カプセル等由来を含む）、日光ばく露によるビタミン D₃ の体内での合成量を考慮する必要があるのではないか。

(別紙) 参考：リスク管理等に係る御意見

(表示について)

- 栄養強化の目的に使用される添加物は物質名の表示が義務付けられていない。特別用途食品ではない、一般の食品に使用される場合、表示されないために、広範囲の人が不適切な量を摂取するのではないかという懸念がある。

【参照条文】

○食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）（抄）

第三条 食品関連事業者が容器包装に入れられた加工食品（業務用加工食品を除く。以下この節において「一般加工食品」という。）を販売する際（設備を設けて飲食させる場合を除く。第六条及び第七条において同じ。）には、次の表の上欄に掲げる表示事項が同表の下欄に定める表示の方法に従い表示されなければならない。ただし、別表第四の上欄に掲げる食品にあつては、同表の中欄に掲げる表示事項については、同表の下欄に定める表示の方法に従い表示されなければならない。

添加物	1 <u>次に掲げるものを除き</u> 、添加物に占める重量の割合の高いものから順に、別表第六の上欄に掲げるものとして使用される添加物を含む食品にあつては当該添加物の物質名及び同表の下欄に掲げる用途の表示を、それ以外の添加物を含む食品にあつては当該添加物の物質名を表示する。 一 <u>栄養強化の目的で使用されるもの（特別用途食品及び機能性表示食品を除く。）</u> 二～三 （略） 2～4 （略）
-----	--

別表第四

農産物漬物	添加物	使用した添加物を、添加物に占める重量の割合の高いものから順に、第三条第一項の表の添加物の項の規定に従い表示する。 <u>ただし、栄養強化の目的で使用される添加物に係る表示の省略規定は適用しない。</u>
-------	-----	---

以下、ジャム類、乾めん類、即席めん類、マカロニ類、ハム類、プレスハム類、混合ハム類、ソーセージ類、混合ソーセージ類、ベーコン類、魚肉ハムおよび魚肉ソーセージ、ウスターソース類、乾燥スープ、食用植物油、マーガリン、調理冷凍食品（冷凍フライ類、冷凍しゅうまい、冷凍ぎょうざ、冷凍春巻、冷凍ハンバーグステーキ、冷凍ミートボール、冷凍フィッシュハンバーグ、冷凍フィッシュボール、冷凍米飯、及び冷凍めん類）、チルドハンバーグ、チルドミートボール、果実飲料、豆乳類、についても同様の規定あり。