

(案)

## 添加物評価書

# 25-ヒドロキシコレカルシフェロール

事務局より：

第 10 回 WG (5 月 30 日 (木) 10 時~12 時) 及び第 11 回 WG では、品目概要、体内動態、ヒトにおける知見 (1) 25(OH)D<sub>3</sub> についての御審議を予定しています。

ヒトにおける知見 (1) 25(OH)D<sub>3</sub> については、評価書本文、エビデンステーブルの作成に先立ち、資料 3 により、各試験成績について、何を毒性影響と考えるか、研究デザインと質の程度に基づいた分類をどう考えるか、ご確認をお願いします。

なお、2 月 28 日の WG の議論を受けて、厚生労働省に提出を依頼した補足資料の回答の資料も反映しており、【追●-●】(例：【追 1-z】) という番号を付しています。

2019年5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 .....	5
I. 評価対象品目の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 名称 .....	6
3. 分子式、分子量 .....	6
4. 性状等 .....	6
5. 安定性 .....	7
(1) 化合物の安定性 .....	7
(2) 食品中での安定性 .....	7
6. 起源又は発見の経緯 .....	7
7. 製造方法等 .....	8
8. 我が国及び諸外国における使用状況 .....	8
(1) 我が国における使用状況 .....	8
(2) 諸外国における使用状況 .....	8
(3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D <sub>3</sub> の使用状況 .....	9
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D <sub>3</sub> の使用状況 .....	10
9. 我が国及び国際機関等における評価 .....	10
(1) 我が国における評価 .....	10
(2) 国際機関等における評価 .....	11
(3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D <sub>3</sub> の評価 .....	15
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D <sub>3</sub> の評価 .....	15
10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要 .....	17
II. 安全性に係る知見の概要 .....	19
1. 体内動態 .....	19
(1) 吸収 .....	22
(2) 分布 .....	34
(3) 代謝 .....	40
(4) 排泄 .....	47
(5) その他 .....	51
(6) 体内動態のまとめ .....	57
2. ヒトにおける知見 .....	59
(1) 25(OH)D <sub>3</sub> .....	59

(2) ビタミン D <sub>3</sub> .....	59
(3) ヒトにおける知見のまとめ.....	59
3. 毒性 .....	59
III. 一日摂取量の推計等 .....	59
IV. 国民健康影響評価.....	59
<別紙1：略称> .....	60
<別紙2：ビタミンDの耐受上限量> .....	61
<参照> .....	62

1 <審議の経緯>

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

9

10 <食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

- 佐藤 洋（委員長）  
山本 茂貴（委員長代理）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

11

12 <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>

（2017年10月1日から）

- 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  
高須 伸二  
瀧本 秀美  
頭金 正博  
松井 徹  
横田 恵理子  
吉田 宗弘

13

14 <参考人>

- 15 林 道夫（新開発食品専門調査会専門委員）

- 1 北條 仁（添加物専門調査会専門委員）
- 2 脇 昌子（新開発食品専門調査会専門委員）
- 3
- 4

## 要 約

1  
2  
3 栄養強化剤として使用される添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」  
4 (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  
5 て)) について、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」(2017年7  
6 月食品安全委員会決定)に基づき、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実  
7 施した。

8 評価に用いた試験成績は、25-ヒドロキシコレカルシフェロール及びビタミン D<sub>3</sub>  
9 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  
10 生毒性等に関するものである。

11  
12 事務局より：

追って、食品健康影響評価の記載内容を転載します。

12

13

1 I. 評価対象品目の概要

2  
3  
4  
5 合田専門委員：

6 特に意見はありません。

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

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*,3*aS*,7*aR*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-

methylheptan-2-yl]-7*a*-methyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol 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】

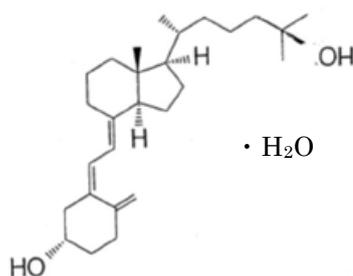
3. 分子式、分子量

25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O（参照 3）【19】

分子量：418.66（参照 4）【38】

構造式：



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（以下「25(OH)D<sub>3</sub>」という。）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、においが無い。」とされている。（参照 1）【概要書】

1 5. 安定性

2 (1) 化合物の安定性

3 25(OH)D<sub>3</sub> 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  
4 保管する試験 (n=3) において、保管 48 か月後の 25(OH)D<sub>3</sub> の含有量は、製造  
5 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  
6 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<sub>3</sub> の含有量は、  
7 製造直後の含有量と比べ、100.2%と安定であった。(参照 6) 【41】

8 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  
9 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】

10

11 (2) 食品中での安定性

12 25(OH)D<sub>3</sub> 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  
13 +7 日間) 冷蔵保管する試験において、10 日後の 25(OH)D<sub>3</sub> の残存率は、平均  
14 98.9 %であった。(参照 7) 【42】

15

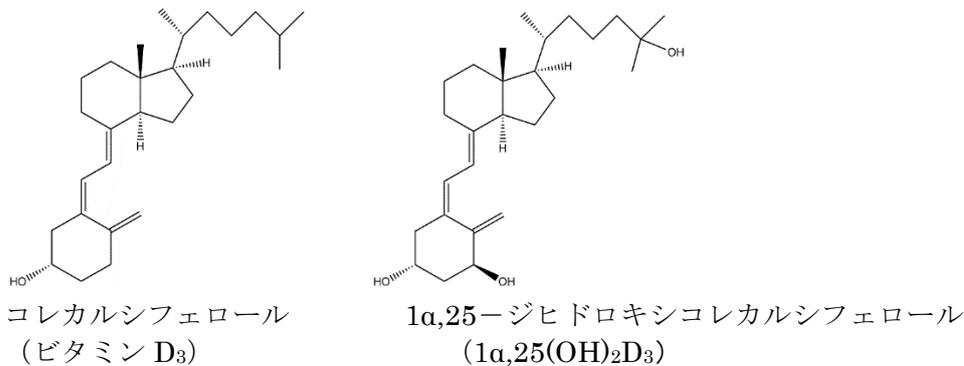
16 6. 起源又は発見の経緯

17 ビタミン D には側鎖構造の違いによりビタミン D<sub>2</sub>~D<sub>7</sub> が存在するが、生物効  
18 力が高かつ自然界に広く分布するのはビタミン D<sub>2</sub> (エルゴカルシフェロール)  
19 及びビタミン D<sub>3</sub> (コレカルシフェロール) の 2 種類とされている<sup>1</sup>。ビタミン D<sub>3</sub>  
20 (図 1) は、1936 年に単離、同定された。また、1968 年にビタミン D<sub>3</sub> の代謝産  
21 物として、25(OH)D<sub>3</sub> が単離、同定された。さらに 1971 年に、1α,25-ジヒドロキ  
22 シコレカルシフェロール (以下「1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>」という。) が単離、同定された<sup>2</sup>。  
23 (参照 8、9) 【1、10】

24 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、1970 年代に米国で医薬品として開発さ  
25 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  
26 書】

27

28 図 1 ビタミン D<sub>3</sub> 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の構造式



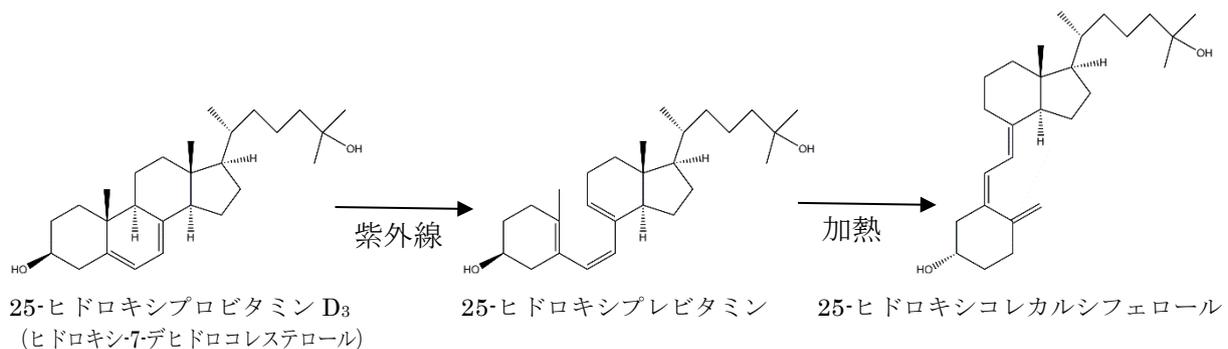
<sup>1</sup> 本評価書案において、以降、「ビタミン D」は「ビタミン D<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub>」を指す。

<sup>2</sup> 我が国において、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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。

## 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<sub>3</sub> (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<sub>3</sub> に加熱処理を行って 25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> の製造方法



## 8. 我が国及び諸外国における使用状況

### (1) 我が国における使用状況

#### ① 25(OH)D<sub>3</sub>

我が国において、25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>2</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> 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、耐受上限量) が規定されている。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) 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<sub>3</sub>

25(OH)D<sub>3</sub> は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (General Standard for Food Additives (GSFA<sup>3</sup>)) に記載されていない。(参照 12) 【12】

##### b. ビタミン D

GSFA において、栄養素は添加物の定義に該当せず、対象とされていない。

<sup>3</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 (参照 12、13) 【12、13】

2  
3 ② 米国における使用状況

4 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

5 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は食品添加物としての使用は認められて  
6 いないとされている。(参照 1、14) 【概要書、17】

7  
8 b. ビタミン D

9 ビタミン D は、連邦規則集に、一般に安全とみなされる (Generally  
10 Recognized as Safe (GRAS)) 物質として収載されており、シリアル、麺類、  
11 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  
12 D<sub>2</sub> 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<sub>3</sub>  
13 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  
14 認められている。(参照 14、15) 【17、20】

15  
16 ③ 欧州連合 (EU) における使用状況

17 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

18 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、食品及び栄養成分として使用が認めら  
19 れていないとされている。(参照 1) 【概要書】

20  
21 b. ビタミン D

22 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。  
23 (参照 16) 【16】

24  
25 ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

26 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

27 指定等要請者によれば、25(OH)D<sub>3</sub> は、食品添加物として使用が認められてい  
28 ないとされている。(参照 1、17、18) 【概要書、22、23】

29  
30 b. ビタミン D

31 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<sub>2</sub> 及  
32 びビタミン D<sub>3</sub> 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  
33 量が設定されている。(参照 18、19) 【23、25】

34  
35 (3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D<sub>3</sub> の使用状況

36 我が国において、25(OH)D<sub>3</sub> を有効成分とする医薬品は承認されていない。

37 一方、米国において、25(OH)D<sub>3</sub> は米国薬局方に収載されており、2016 年に  
38 25(OH)D<sub>3</sub> 徐放カプセル (販売名: Rayaldee) が慢性腎臓病患者における二次

1 性副甲状腺機能亢進症に対する治療薬として承認されている<sup>4</sup>。当該医薬品の  
2 審査報告書（FDA CDER（2016））によれば、25(OH)D<sub>3</sub> 速放製剤（販売名：  
3 Calderol）が慢性腎臓病患者における代謝性骨疾患又は低カルシウム血症の治  
4 療のために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  
5 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、20、21）

6 【19、追1-a-③、追1-a-④】

7 Rayaldeeは2018年にカナダにおいて承認されている。（参照22）【追1-d】

8 また、欧州において、25(OH)D<sub>3</sub>は、欧州薬局方に収載されている。スペイン  
9 ではソフトカプセル<sup>5</sup>又は経口服液<sup>6</sup>（販売名：Hidroferol）としてビタミンD  
10 欠乏症の治療のために承認されている。（参照5、23、24）【15、追1-e 追1-g】

事務局より：

スペイン以外の欧州での状況については、指定等要請者の整理が済み次第、提出見込みです。

11  
12 （4）飼料添加物としての25(OH)D<sub>3</sub>の使用状況

13 我が国、米国及び欧州連合等において、25(OH)D<sub>3</sub>は豚及び鶏等を対象とする  
14 飼料への添加物として使用が認められている。（参照2、25、26、27）【14、18、  
15 14、24】

16  
17 9. 我が国及び国際機関等における評価

18 （1）我が国における評価

19 ① 25(OH)D<sub>3</sub>

20 我が国において、食品添加物としての25(OH)D<sub>3</sub>に係る安全性評価は行われ  
21 ていない。

22  
23 ② ビタミンD

事務局より：

<sup>4</sup> 血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度低下（30 ng/mL（75 nmol/L）未満）を伴う慢性腎臓病ステージ3～4の成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対して使用される。通常、25(OH)D<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oとして1日1回就寝時に30 µgを経口投与し、投与開始後3か月後に血清中のカルシウム、リン、25(OH)D<sub>3</sub>及びPTHの濃度を測定し、血清PTH濃度が治療目標を超えている場合は1日1回就寝時に60 µg経口投与する。

<sup>5</sup> ビタミンD欠乏症の治療のために、骨粗鬆症治療の補助剤、吸収不良症候群、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障害の状況のように高用量投与が必要とされる場合に使用される。対象疾患及び患者状態に応じて、血清カルシウム濃度が9～10 mg/dLとなる用量を投与する。推奨用量は月に1回1カプセル（266 µg）であるが、ビタミンD欠乏症の危険性が高い集団には週に1回又は2週に1回、1カプセル（266 µg）経口投与することがある。

<sup>6</sup> 成人におけるビタミン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障害並びに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、また、小児におけるビタミンD欠乏症、ビタミンD欠乏性くる病又は抵抗性くる病に対して使用される。対象疾患及び患者状態に応じて、血清カルシウム濃度が9～10 mg/dLとなる用量を投与する。成人における推奨用量は、ビタミンD欠乏症に対し1～3滴（4～12 µg）/日、その他の疾患に対し、5～25滴（20～100 µg）/日。小児における推奨用量は、ビタミンD欠乏症に対し、1滴（4 µg）/日、ビタミンD欠乏性くる病に対し、1～2滴（4～8 µg）/日、抵抗性くる病に対し、病状に応じて65滴（260 µg）/日又はそれ以上の用量まで増量。

日本人の食事摂取基準策定検討会（平成 31 年 3 月 22 日）で提示された策定検討会報告書案【追 5-a】に基づき記載しています。報告書（案）に更新があれば随時反映します。

1 2019 年、日本人の食事摂取基準策定検討会において、ビタミン D の耐容上  
2 限量（UL）が検討されている（別紙 2）。

3 ビタミン D 摂取量の増加に伴い血中 25(OH)D 濃度が上昇しても、必ずしも  
4 過剰摂取による健康障害が見いだされない場合もあることから、高カルシウム  
5 血症をビタミン D の過剰摂取による健康障害の指標としている。高カルシウム  
6 血症をきたしやすい肉芽腫性疾患患者を対象とした疫学研究（Narang ら  
7 (1984)）を除き、疫学研究においてビタミン D 摂取量が 250 µg /日未満の場  
8 合には高カルシウム血症の報告が認められなかったため、250 µg/日を NOAEL  
9 とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準（IOM (2011)）に準拠して不確実性因  
10 子を 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  
11 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）、  
12 Davies ら（1978））があり、1,250 µg/日を LOAEL、UF を 10 として UL を算  
13 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  
14 れたとしている。

15 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/  
16 日）としている（IOM (2011)）。

17 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  
18 を含む健康障害が認められなかったこと（Hollis ら（2011））、及び妊婦・授乳  
19 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  
20 乳婦における UL を 100 µg/日としている（IOM (2011)、EFSA NDA パネル  
21 (2012)）。

22 また、乳児に対して出生後 6 日間、平均 44 µg/日で摂取させ、その後 6 か月  
23 間における成長観察を行った研究（Fomon ら（1996））において、成長遅延が  
24 観察されなかったことから、IOM(2011)では、44 µg/日を乳児における NOAEL  
25 とし、不確実性因子を 1.8 として UL を 25 µg/日としているとしている。この  
26 評価方法に従い、乳児（0～11 か月）の UL を 25 µg/日としている。

27 さらに、小児及び若年層については、参考とすべき有用な報告が存在しない  
28 として、18～29 歳の UL と乳児の UL との間を、参照体重を用いて体重比から  
29 外挿し、UL を設定している。（参照 28）【追 5-a】

## 30 (2) 国際機関等における評価

### 31 ① JECFA における評価

#### 32 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

33 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、25(OH)D<sub>3</sub>につ  
34 いての評価は行われていない。（参照 29）【27】  
35

1  
2 **b. ビタミン D**

3 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 30)  
4 **【28】**

5  
6 **② 米国における評価**

7 **a. 25(OH)D<sub>3</sub>**

8 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  
9 れていない。(参照 1) **【概要書】**

10  
11 **b. ビタミン D**

12 2011 年、米国医学研究所 (IOM)<sup>7</sup>は、高カルシウム血症をエンドポイント  
13 として評価を行い、参照した知見 (Hathcock (2007)) から 250 µg/日<sup>8</sup>までの  
14 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  
15 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  
16 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、全死因におけ  
17 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、  
18 約 125~150 nmol/L を超えるべきではないとしている。125 µg/人/日のビタミン  
19 D<sub>3</sub>を約 20 週間摂取させた試験 (Heaney ら (2003)) において血清 25(OH)D  
20 濃度が 100~150 nmol/L の範囲であったことから、単一の報告を用いることな  
21 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。

22 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  
23 根拠はないとしている。

24 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。  
25 乳児に平均 44.38 µg/日のビタミン D<sub>3</sub> を摂取させ、6 か月間観察する試験  
26 (Fomon ら (1996)) において、成長遅延が観察されなかったことから、NOAEL  
27 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  
28 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  
29 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  
30 µg/日としている。

31 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  
32 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  
33 ~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  
34 と同じとしている。(参照 31) **【31】**

<sup>7</sup> 現在は National Academy of Medicine (米国医学アカデミー) に改称。

<sup>8</sup> 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<sub>2</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub>) 濃度及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D (1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) 濃度について、25(OH)D<sub>3</sub> の分子量 400.66、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の分子量 416.64 を用いて換算した。

1  
2 ③ 欧州における評価

3 a. 25(OH)D<sub>3</sub>

4 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  
5 ての安全性評価は行われていない。(参照 1) 【概要書】  
6

7 b. ビタミン D

8 2012 年、EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens  
9 (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  
10 価している。健康な男性にビタミン D<sub>3</sub> を 8 週間摂取させた試験 (Barger-Lux  
11 ら (1998)) 及び約 5 ヶ月間摂取させた試験 (Heaney ら (2003)) の結果に基  
12 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  
13 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  
14 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、  
15 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  
16 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  
17 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/  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 いる。

23 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  
24 もの、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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 32) 【30】  
29

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  
31 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  
32 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  
33 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  
34 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健  
35 康障害ではないが、関連する影響として考えられるとしている。メタ回帰分析  
36 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  
37 関性から、乳児で血清 25(OH)D 濃度が 200 nmol/L を超える場合、有害影響を  
38 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

1  $\mu\text{g}/\text{日}$ に維持している。また、6～12 か月齢の乳児について UL を  $35 \mu\text{g}/\text{日}$ とし  
2 ている。(参照 33) 【追 5-g】

3  
4 2003 年、英国の United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals  
5 (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  
6 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  
7 ビタミン D<sub>3</sub>を最高用量  $100 \mu\text{g}/\text{日}$ で 5 か月間投与し、血清カルシウム濃度への  
8 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  
9 を  $50 \mu\text{g}/\text{日}$ 投与し、高カルシウム血症 (血清カルシウム濃度が  $2.75 \text{ mmol/L}$ を  
10 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。  
11 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  
12 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、 $25 \mu\text{g}/\text{日}$ までで  
13 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  
14 の必要性を満たすとしている。(参照 34) 【36】

#### 15 16 ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

##### 17 a. $25(\text{OH})\text{D}_3$

18 豪州・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) において、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の評  
19 価は行われていない。(参照 35) 【32】

##### 20 21 b. ビタミン D

22 2006 年、オーストラリア保健医療研究評議会 (NHMRC) とニュージーラン  
23 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  
24 ヒトにビタミン D を 6 か月以上摂取 ( $25$  又は  $100 \mu\text{g}/\text{日}$ ) させた試験結果 (Vieth  
25 ら (2001)) を基に、ビタミン D の NOAEL を  $100 \mu\text{g}/\text{日}$ としている。他の試  
26 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  
27 とし、成人 (19 歳以上) の UL を  $80 \mu\text{g}/\text{日}$ としている。

28 乳児 (0～12 か月齢) について、ヒトに対する知見 (Fomon ら (1966)、Jeans  
29 and Stearns (1938)) から求めた NOAEL  $45 \mu\text{g}/\text{日}$ を基に、当該試験の被験児  
30 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  
31 を考慮し、UF を 1.8 とし、UL を  $25 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている。

32 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～  
33 18 歳の年齢層の UL を成人と同じ  $80 \mu\text{g}/\text{日}$ としている。(参照 36) 【33】

34  
事務局より：

概要書には、CRN (Council for Responsible Nutrition ; 米国に本拠を置く、  
栄養補助食品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体) 及び

IADFA (The International Alliance of Dietary / Food Supplement Association ; サプリメントの製造業者、販売会社で構成される世界中の業界団体が加盟している民間団体) による評価についても「国際機関等の評価」の項に記載がありますが、本評価書案では民間団体による評価については「安全性に係る知見の概要」等の項に記載する整理としています。

### 1 2 (3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D<sub>3</sub> の評価

3 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  
4 申請 (NDA) が提出された **Royaldee** について、提出された知見を審査し、2016  
5 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  
6 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 37)

#### 7 【追 1-a】

伊吹専門委員：

8. の使用状況では、「欧州薬局方に収載されており、欧州で医薬品の有効成分として使用されている。」とされています。欧州の情報があれば記載すべきと思います。

事務局より：

現在、指定等要請者に確認中です。

### 8 9 (4) 飼料添加物としての 25(OH)D<sub>3</sub> の評価

#### 10 ① 我が国における評価

11 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  
12 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、  
13 「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  
14 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  
15 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  
16 る」と評価している。(参照 38) 【26】

#### 17 ② 国際機関等における評価

##### 18 a. 米国における評価

19 25(OH)D<sub>3</sub> 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、  
20 2007 年、FDA は、25(OH)D<sub>3</sub> は提案された用途において鶏及び消費者に対して  
21 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<sub>3</sub>  
22 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  
23 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、  
24 25(OH)D<sub>3</sub> 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  
25 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  
26

1 して通常用いる 1000 ではなく 100 と設定している。(参照 25) 【18】

伊吹専門委員：

論文中のどこに書かれているのかが見つけられませんでした。感受性をどのように評価して高いといっているのかが気になりました。

事務局より：

【18】に下記のような記載があります。

p12562

Based on information provided in the petition, FDA concurs that the rabbit is unusually sensitive to the effects of vitamin D compounds. However, the agency does not have sufficient information to disqualify the rabbit model in toxicity testing. While not disregarding the rabbit study, FDA took into account the high sensitivity of the rabbit model and used a 100-fold safety factor rather than the usual 1000-fold safety factor in calculating an acceptable daily intake (ADI) for 25-OH D<sub>3</sub>.

伊吹専門委員：

【18】の記載は確認しました。

文案では、「ビタミン D に対し感受性が高い動物種である点を考慮」した結果どうだったのか、わからないと思います。

事務局より：

考慮した結果、「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」を追記し、修正しました。

2

3

#### b. 欧州における評価

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

2005 年、EFSA の Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP パネル) は、25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> のビタミン D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> の UL を 10 µg/日としている。(参照 39) 【47】

2009 年、EFSA FEEDAP パネルは、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D<sub>3</sub> の飼

1 料添加物としての再評価を行い、EFSA FEEDAP パネル（2005）の結論を確  
2 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  
3 いる。なお、より現実的に即した摂取量データを用いた推計では、成人における  
4 25(OH)D<sub>3</sub> の推定摂取量は 2.44 µg/人/日（当該 UL の 24%）であった。EFSA  
5 FEEDAP パネルは、25(OH)D<sub>3</sub> が提案されている最大量で飼料に添加され、そ  
6 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  
7 ないとしている。（参照 40）【29】

## 9 10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要

10 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  
11 されていない。

12 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  
13 使用基準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  
14 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  
15 康影響評価の依頼がなされたものである。

16 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、  
17 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  
18 設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について、検討すると  
19 している。（参照 41）【厚生労働省説明資料】

### 21 【使用基準案】

22 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  
23 品に使用してはならない。

24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 品以外の食品に使用してはならない。

29 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  
30 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  
31 はその 1 kg につき 10 µg 以下でなければならない。

32 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。

33 事務局より：

34 次ページからの II. 安全性に係る知見において、血中 25(OH)D 濃度、  
1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度について、原著中で ng/mL、pg/mL の単位で記述されている場

合、本案では、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の分子量 400.66、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の分子量 416.64 を用いて nmol/L、pmol/L の単位に換算した値を併記しています。最終的には nmol/L、pmol/L の値のみ記載する予定です。

1

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 1. 体内動態

3

**【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<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、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<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>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<sub>3</sub>に対する25(OH)D<sub>3</sub>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)<sub>2</sub>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抑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<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>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<sub>3</sub>1μgと同等の25(OH)D<sub>3</sub>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。

4

事務局より：

補足資料の提出依頼（※）の回答も含め、提出されている知見（評価書・総説・原著）を基に評価書案たたき台を作成しています。評価書・総説については、論点

として指摘された項目に関連のある記述を引用しており、重複もあります。原著を参照する必要性があるか、教科書レベルの内容であって記載を引用することで十分かといった観点も含め、御確認をお願いします。

(※) 海外で承認されている 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (以下「25(OH)D<sub>3</sub>」という。) を有効成分とする医薬品の安全性に係る情報 (承認申請書、審査報告書、添付文書又は市販後副作用報告等) を整理し、提出すること。

乳児、小児、妊婦、授乳婦並びに肝障害又は腎障害を有するヒトが 25(OH)D<sub>3</sub> を摂取した場合について、25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態及び毒性を考察するに資する資料を提出すること。

25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態に係る資料、特に、吸収機序、多量の 25(OH)D<sub>3</sub> を摂取した場合のビタミン D<sub>3</sub> の体内動態の変化、ビタミン D の代謝に係る酵素 (1 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ、25-ヒドロキシラーゼ及び 24-ヒドロキシラーゼ) の酵素学的性質及び生理作用に係る受容体等の生化学的性質に係る資料を提出すること。

1

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  $\alpha$  及び  $\beta$  リポタンパク質に結合して腎臓へ分布する。そこでさらに水酸化され、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシカルシフェロール (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D) 又は 24,25-ジヒドロキシカルシフェロール (24,25(OH)<sub>2</sub>D) となる。

ヒトにおける紫外線によるビタミン D<sub>3</sub> の生成及びビタミン D<sub>3</sub> の代謝経路を図 1 に、ヒトにおけるビタミン D<sub>2</sub> の代謝経路を図 2 に示す。

1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>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  $\alpha$  及び  $\beta$  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  $\mu$ g/mL である

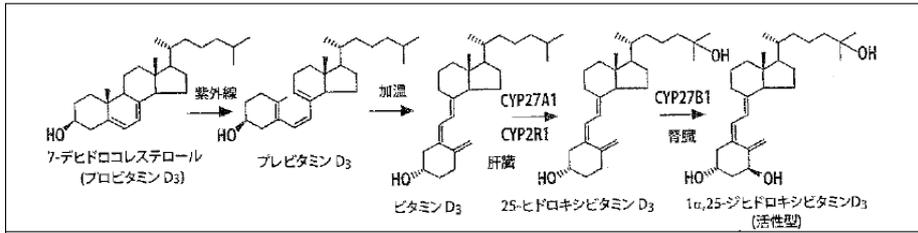


図1 ヒトにおける紫外線によるビタミン D<sub>3</sub> の生成及びビタミン D<sub>3</sub> の代謝経路

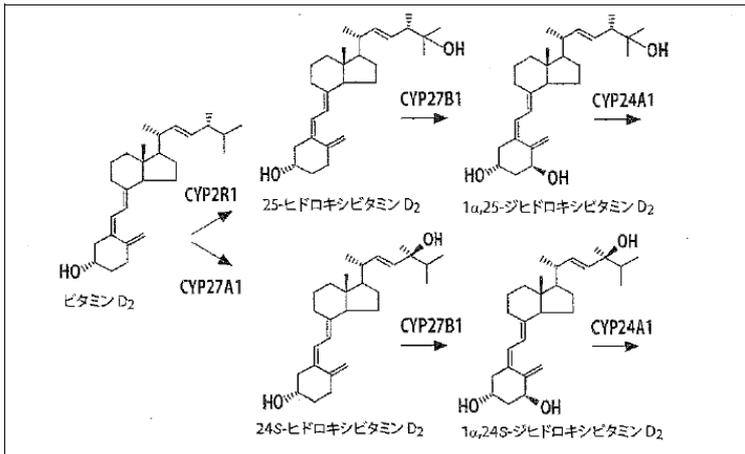


図2 ヒトにおけるビタミン D<sub>2</sub> の代謝経路

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

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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>を投与した知見→ビタミン D を投与した知見→総説等）

2

### 3 (1) 吸収

#### 4 ① 吸収（ヒト）（Haddad and Rojanasathit（1976））

5 健康成人（21～40歳、男性10名、女性12名）を対象に、カプセル化した  
6 25(OH)D<sub>3</sub>を単回経口摂取（1.5 μg/kg 体重/日（男性2名、女性2名）、5.0 μg/kg  
7 体重/日（男性6名、女性4名）及び10.0 μg/kg 体重/日（男性4名、女性4名）  
8 させ、その後4時間自由飲水させた後、経時的に血清 25(OH)D 濃度を測定す  
9 る試験（試験Ⅰ）及び健康成人（21～40歳、男性2名、女性1名）を対象に、  
10 <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 及び <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> のエタノール溶液を単回経口摂取  
11 させ、その後直ちに牛乳を摂取させて、血清中の各化合物の放射活性を測定す  
12 る試験（試験Ⅱ）が実施されている。

13 その結果、試験Ⅰでは、各摂取群の血清 25(OH)D 濃度は、摂取2時間後には  
14 5.0 及び 10.0 μg/kg 体重/日摂取群で摂取開始前よりそれぞれ約 2.5 及び約  
15 6 倍高値となり、1.5 及び 10.0 μg/kg 体重/日摂取群で4時間後にピーク、5.0  
16 μg/kg 体重/日摂取群で6時間後にピークとなった。また 5.0 及び 10.0 μg/kg 体  
17 重/日摂取群では24時間後までにそれぞれ摂取4時間後の73%及び57%まで  
18 減少が認められた。更に10.0 μg/kg 体重/日摂取群（4名）について摂取28日  
19 後まで血清 25(OH)D 濃度を調べた結果、測定濃度から求めた半減期は22日、  
20 摂取前の血清 25(OH)D 濃度を差し引いて算出した正味の変化量から求めた半  
21 減期は12日となった。

22 一方、試験Ⅱでは、摂取1時間後には <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 及び <sup>14</sup>C 標識ビ  
23 タミン D<sub>3</sub> それぞれの放射活性が検出された。<sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取後のピーク  
24 は6～10時間後、<sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> 摂取後の全放射活性及び <sup>14</sup>C 標識ビ  
25 タミン D<sub>3</sub> のピークは8～10時間後となった。（参照 42）【49】

26

#### 27 ② 吸収（ヒト）（Compston ら（1981））

1 健康成人男性（20～35 歳、12 名）を対象に、<sup>3</sup>H 標識ビタミン D<sub>3</sub> 又は <sup>3</sup>H  
2 標識 25(OH)D<sub>3</sub> を朝食 30 分後に牛乳とともに単回経口摂取（<sup>3</sup>H 標識ビタミン  
3 D<sub>3</sub>（4 名）、[23,24(n)-<sup>3</sup>H]25(OH)D<sub>3</sub>（5 名）、[26(27)-*methyl*-<sup>3</sup>H]25(OH)D<sub>3</sub>（3  
4 名））させた後、摂取 2、3、4 及び 6 時間後の血漿及びカイロミクロン画分  
5 中の放射活性を測定する試験が実施されている。

6 その結果、<sup>3</sup>H 標識ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群と比較して、各 <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 摂  
7 取群の血漿中の放射活性は速やかに上昇した。全ての測定時点において、血漿  
8 中の全放射活性に占めるカイロミクロン画分中の放射活性の割合は、<sup>3</sup>H 標識  
9 ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群でより高く、<sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群では少量の放射活性  
10 のみがカイロミクロン画分で検出された。

11 なお、Compston らは、他の文献の結果を踏まえると、25(OH)D<sub>3</sub> の吸収は  
12 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  
13 唆されると考察している。（参照 43）【s12】

### 14 15 ③ 吸収（ヒト）（Russo ら（2011））<sup>9</sup>

16 健康成人女性（24～72 歳、女性 18 名。うち閉経後 11 名）を対象に、25(OH)D<sub>3</sub>  
17 を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間摂取（500 μg/回。1～4 月）させ  
18 る試験が実施されている。試験開始時並びに試験 3、7、15、30、60、75、90  
19 及び 120 日目（試験 30、60 及び 90 日目は被験物質の摂取直前に測定）の血  
20 清 25(OH)D 濃度が測定されている。

21 その結果、血清 25(OH)D 濃度は試験 3 日目で有意に上昇し、その後は試験  
22 終了まで摂取前（18.1±12.5 ng/mL（45.2±31.2 nmol/L））よりも高値を維持し  
23 た。試験終了時の血清 25(OH)D 濃度は、16 名は 30 ng/mL（75 nmol/L）を超  
24 過し、2 名は 20～30 ng/mL（50～75 nmol/L）の範囲内であった。なお、測定  
25 された血清 25(OH)D 濃度の最大値は 81.6 ng/mL（204 nmol/L）であった。

26 （参照 44）【追 3-e】

### 27 28 ④ 吸収（ヒト）（Jetter ら（2014））<sup>9</sup>

29 血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が 8～24 ng/mL（20～60 nmol/L）の範囲にある健康な  
30 閉経後白人女性（50～70 歳、各群 5 名）を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 又はビタミン D<sub>3</sub>  
31 を 1 日 1 回、朝食時に 15 週間摂取（20 μg/日）させる試験（試験 I）、25(OH)D<sub>3</sub>  
32 又はビタミン D<sub>3</sub> を 1 週間に 1 回、朝食時に 15 週間摂取（140 μg/週）させる  
33 試験（試験 II）、並びに 25(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>3</sub> 又は両者同一量での組み合わせ  
34 （25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub>）を単回摂取（140 μg/回）させる試験（試験 III）  
35 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ている。

---

<sup>9</sup> 血清 25(OH)D 濃度について、原著中で ng/mL の単位で記述されているが、25(OH)D<sub>3</sub> の分子量 400.66 を用いて nmol/L の単位に換算した。

1 その結果、各群の血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を指標とした血中濃度－時間曲線下面積  
 2 (AUC)、最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) 及び最高血中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は、表 1 のと  
 3 おりであった<sup>10</sup>。

4

5 表 1 血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を指標とした AUC、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub>

6 <試験 I>

供与物質	用量	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL (nmol・h/L))	試験開始前 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度 (ng/mL (nmol/L))	C <sub>max</sub> (ng/mL (nmol/L))	T <sub>max</sub> (h)
25(OH)D <sub>3</sub>	20 µg/日	1704.4 (4254.0)	13.06 (32.6)	73.2 (182.7)	9.9
ビタミン D <sub>3</sub>	20 µg/日	763.6 (1905.9)	12.08 (30.2)	33.1 (82.6)	10.8

7 注) 摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

8

9 <試験 II>

供与物質	用量	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL (nmol・h/L))	試験開始前 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度 (ng/mL (nmol/L))	C <sub>max</sub> (ng/mL (nmol/L))	T <sub>max</sub> (h)
25(OH)D <sub>3</sub>	140 µg/週	2007.2 (5009.7)	11.50 (28.7)	92.9 (231.9)	6.0
ビタミン D <sub>3</sub>	140 µg/週	721.3 (1800.3)	16.28 (40.6)	29.7 (74.1)	5.1

10 注) 摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

11

12 <試験 III>

供与物質	用量	AUC <sub>0-96h</sub> (ng・h/mL (nmol・h/L))	試験開始前 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度 (ng/mL (nmol/L))	C <sub>max</sub> (ng/mL (nmol/L))	T <sub>max</sub> (h)
25(OH)D <sub>3</sub>	140 µg/回	2647.4 (6607.6)	13.59 (33.9)	38.3 (95.6)	8.5
ビタミン D <sub>3</sub>	140 µg/回	1219.8 (3044.5)	8.59 (21.4)	14.0 (34.9)	73.2
25(OH)D <sub>3</sub> + ビタミン D <sub>3</sub>	140 µg/回	2929.2 (7310.9)	12.71 (31.7)	39.9 (99.6)	7.2

13

14 摂取量、摂取条件、摂取期間が同一の場合、25(OH)D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>3</sub> との血  
 15 漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の AUC 比は、20 µg/日摂取群 (試験 I) 及び 140 µg/週摂取  
 16 群 (試験 II) で、それぞれ 2.23 倍及び 2.79 倍となり、同様に血漿 25(OH)D<sub>3</sub>  
 17 濃度の C<sub>max</sub> もそれぞれ 2.21 倍及び 3.12 倍となった。また、試験 III におい

<sup>10</sup> ビタミン D<sub>3</sub> 摂取時の血漿中ビタミン D 濃度は未測定。25(OH)D<sub>3</sub> の血漿中濃度より、AUC、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> が算出されている。

1 て、25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> を同時摂取した 140 µg/回摂取群の血漿  
2 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の AUC 及び C<sub>max</sub> は、25(OH)D<sub>3</sub> の 140 µg/回摂取群と比較し  
3 て、それぞれ 1.11 倍及び 1.04 倍に留まった。ビタミン D<sub>3</sub> 140µg/回投与群の  
4 T<sub>max</sub> が、その他の 140 µg/回摂取群より著しく遅延していた。(参照 45) 【50】  
5

6 ⑤ 吸収 (ヒト) (Petkovich ら (2015))<sup>9</sup>

7 ビタミン D 不足状態 (血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL (75 nmol/L) 未満)  
8 の慢性腎臓病ステージ 3~4 の二次性副甲状腺機能亢進症患者 29 名を対象に、  
9 25(OH)D<sub>3</sub> を単回静脈内投与 (448 µg/回) する、又は空腹時に水とともに単回  
10 経口摂取 (徐放製剤<sup>11</sup>、450 又は 900 µg/回) させる試験が実施されている。

11 血清 25(OH)D 濃度の T<sub>max</sub> は、静脈内投与群、450 µg 経口投与群及び 900  
12 µg 経口投与群で、0.5、13.1 及び 13.6 時間であった。摂取前の血清 25(OH)D  
13 濃度で補正後の C<sub>max</sub> は、静脈内投与群、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口  
14 投与群で、110.3、6.9 及び 14.2 ng/mL (275、17 及び 35 nmol/L) であった。  
15 AUC 及び C<sub>max</sub> は、静脈内投与群で経口投与群に比べ高値であった。(参照 46)

16 【追 2-a】

事務局より：

⑭、⑮の記載の扱い (評価書案に記載するかどうか) に関連して、本試験も対  
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。(削除部分を網掛け)

17 ⑥ 吸収 (ヒト) (DSM 社社内資料 (2016))

18 健康白人成人男女 (50 歳以上。各群 23~24 名) を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 又はビ  
19 タミン D<sub>3</sub> を 6 か月摂取 (25(OH)D<sub>3</sub> 10、15 又は 20 µg/日。ビタミン D<sub>3</sub> 20 µg/  
20 日) させ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  
21 清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が測定されている。  
22

23 その結果、血清 25(OH)D 濃度の摂取開始前の状態から定常状態までの変化  
24 量の平均値は、25(OH)D<sub>3</sub> 10、15 及び 20 µg/日摂取群並びにビタミン D<sub>3</sub> 摂取  
25 群で、50.15、72.5、97.4 及び 38.72 nmol/L であった。定常状態に至るまでの  
26 期間はいずれの摂取群も約 80~100 日の間で同様であった。被験物質の投与量  
27 あたりの血清 25(OH)D 濃度の変化量は、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群では摂取 1 µg 当  
28 たり約 2 nmol/L の増加に対し、25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群では摂取 1 µg 当たり約 5  
29 nmol/L の増加が認められた。(参照 47) 【追 3-d】

松井専門委員：

ビタミン D<sub>3</sub> の有害影響は 25(OH)D<sub>3</sub> として発現するものと考えます。  
25(OH)D<sub>3</sub> の有害影響水準を検討するにあたり、25(OH)D<sub>3</sub> 投与試験からの

<sup>11</sup> *in vitro* 溶解試験において、12 時間かけて 25(OH)D<sub>3</sub> を放出するカプセルとされている。

NOAEL を用いる、または、25(OH)D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>3</sub> の「バイオアベイラビリティ」を比較し、ビタミン D<sub>3</sub> の有害影響水準から 25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> の一部は 25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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。④、⑥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。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

⑦ 吸収（総説（評価書））（EFSA FEEDAP パネル（2005））

25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D の通常の代謝物であり、食事中的 25(OH)D<sub>3</sub> は体内  
で生成される 25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 and Forsgren  
（1976）、Sitrin ら（1982）、Maislos and 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 濃度は定常状  
態に達した（Vieth ら（2001））。血清 25(OH)D<sub>3</sub> 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 日あたり 25～250 µg）、75～200 nmol/L 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<sub>3</sub> 濃度を調整していることが示唆される。（参照 39）【47】

⑧ 吸収・分布（総説）（食品添加物公定書解説書 第 8 版（2007））

ビタミン D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> は α-グロブリンと結合して体内を  
循環し、ラットでは 19～25 時間の半減期で血液中から消失するが、脂肪組織  
には 6 か月以上も蓄積される。（参照 48）【s19】

⑨ 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<sub>3</sub> 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。

1 通常、血液中の 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度 (20~60 nM) は、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度 (40~  
2 120 pM) の 500 倍である。(参照 49) **【s18】**

3  
4 ⑩ 吸収 (総説 (評価書)) (IOM (2011))

5 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  
6 (Haddad ら (1993)、Holick (1995))。胆汁酸及び膵リパーゼに依存してビタ  
7 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  
8 質を乳化し、膵リパーゼが脂質をトリグリセリド (モノグリセリドを含む) と  
9 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  
10 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。  
11 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  
12 意に減少する (Thompson ら (1966)、Blomstrand and Forsgren (1967)、  
13 Compston ら (1981))。

14 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カイロ  
15 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  
16 肝臓に直接運ばれる

17 ビタミン D 含有カイロミクロンは、リポタンパク質リパーゼを特に高発現し  
18 ている脂肪組織や骨格筋の細胞外で加水分解される。ビタミン D は当該組織に  
19 取り込まれるほか、DBP と結合して肝臓に輸送される。(参照 31) **【31】**

20  
21 ⑪ 吸収 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2016))

22 食物中のビタミン D は、主に遠位小腸から、ビタミン D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub> の区別なく  
23 吸収され、吸収効率は一般的に 55~99% (平均 78%) である (Thompson ら  
24 (1966)、Lo ら (1985)、Jones (2014)、Borel ら (2015)、Reboul (2015))。

25 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  
26 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  
27 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  
28 示唆されている (Borel ら (2015))。腸管から吸収されたビタミン D はカイロ  
29 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  
30 50) **【s16】**

31  
32 ⑫ 吸収 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2018))

33 正期産児を対象とした試験において、1 日齢から 10 日齢以上の乳児はビタミ  
34 ン D<sub>2</sub> をよく吸収し、胆汁酸塩分泌の増加のため、吸収効率は成長に伴い上昇し  
35 た (Hollis ら (1996))。(参照 33) **【s15】**

36  
37 ⑬ 吸収・分布 (ニワトリ) (動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カ  
38 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) (Bar

1 ら (1980))  
2 鶏 (1 日齢、雄) に 14 日間ビタミン D<sub>3</sub> 欠乏飼料を投与後、<sup>3</sup>H 標識ビタミン  
3 D<sub>3</sub> 又は <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> を 6 日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し放  
4 射活性を測定した。  
5 その結果、ビタミン D<sub>3</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub> はそれぞれ投与量の 66.5±3.3 及び  
6 83.6±2.1%が吸収されたとされている。(参照 38) 【26】  
7

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】 で記載されている以下の知見について、記載の理由のため、評価書に記載しない案としていますが、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。

- ・吸収・分布 (ブタ) : 25(OH)D<sub>3</sub> を被験物質として用いていない試験のため
- ・吸収・分布 (ヒツジ) : 複胃の反芻動物のヒツジにおける試験成績のため  
経口投与以外の投与経路による成績のみのため

伊吹専門委員：

ヒツジの試験について、主に筋肉内、静脈内投与の研究なので記載しなくていいのかと思いますが、記載するなら、次項の分布の箇所のように参考資料でいいかと思っています。

松井専門委員：

以下は不要だと思います。

柴田専門委員：

ヒトのデータがあるので、記載する必要はないと思います。

事務局より：

下記について、記載しないことでよろしいでしょうか。

石見専門委員：

記載しなくとも良いと考えます。

**【記載する場合の文案】**

○ 吸収・分布 (ブタ) (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)

ブタ (性別、頭数等不明) にビタミン  $D_3$  を 1 か月間混餌投与 (0、2.25、8.75 又は 6,250  $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$ 。摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) 及びブタの体重は不明) する試験が実施されている。

その結果、最終投与後の血液中のビタミン  $D_3$  濃度は、それぞれ 0.0065、0.0083、0.013 又は 58.43  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となり、その 4 週間後では、それぞれ 0.0070、0.0055、0.0088 又は 0.051  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった。さらに 6,250  $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$  投与群では、12 週間後に 0.016  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった。

○ 吸収・分布 (ヒツジ) (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)

ヒツジ (性別、頭数等不明) にビタミン  $D_3$  を筋肉内投与 (25、250 又は 2,500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) する試験が実施されている。

その結果、25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与群では、投与後 6 日間の血漿中ビタミン  $D_3$  濃度は、0.004~0.005  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

ヒツジ (性別、頭数等不明) にビタミン  $D_3$  を単回経口又は筋肉内投与 (2,500 ~3,125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) する試験が実施されている。

その結果、投与 1 日後のビタミン  $D_3$  の血漿中濃度は 0.007~0.008  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、その後漸減し投与 15 日後には 0.004~0.005  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

ヒツジ (性別、頭数等不明) にビタミン  $D_3$  を単回静脈内投与 (1,000~1,250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) する試験が実施されている。

その結果、投与 1、5 及び 20 日後の血漿中 25(OH) $D_3$  濃度は、それぞれ 1.47、0.30 及び 0.04  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったとしている。

ヒツジ (性別、頭数等不明) に 25(OH) $D_3$  を単回静脈内投与 (1,000~1,250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) する試験が実施されている。

その結果、投与 1、5 及び 20 日後の血漿中 25(OH) $D_3$  濃度は、それぞれ 0.60、0.40 及び 0.030  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったとしている。

ヒツジ (性別、頭数等不明) に [ $^3\text{H}$ ] ビタミン  $D_3$  を単回筋肉内投与 (50 $\mu\text{Ci}$ ) する試験が実施されている。

その結果、投与 3 日後の血漿中放射活性は、全て [ $^3\text{H}$ ]25(OH) $D_3$  によるものだった (検出濃度不明)。

事務局より：

次の⑭、⑮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るなら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<sub>3</sub> 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に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。

⑭ 吸収 (Rayaldee 医薬品添付文書 (2016))

25(OH)D は大部分が血漿タンパク質と結合している (98%以上)。健康なヒトを対象に、Rayaldee (徐放カプセル) として単回経口摂取させた場合の平均分布容積は 8.8 L であった。また、慢性腎臓病ステージ 3~4 の患者に反復経口摂取させた場合の平均分布容積は 30.1 L であった。

母集団薬物動態解析によれば、年齢、性別、人種及び CKD のステージ (3 又は 4) は、Rayaldee 摂取後の定常状態における 25(OH)D 濃度に有意な影響を与えなかった。

25(OH)D の半減期は、健康なヒトに Rayaldee として単回経口摂取させた場合は約 11 日、また、慢性腎臓病ステージ 3~4 の患者に投与した場合は約 25 日であった。

25(OH)D<sub>3</sub> が僅かに乳汁中に移行することを示唆する報告が存在する。(参照 20) 【追 1-a-③】

⑮ 吸収 (審査報告書) (FDA CDER (2016))<sup>9</sup>

ヒト又は動物を対象に、以下のような試験が実施されたとされている。(参照 21、51、52) 【追 1-a-④、追 1-a-⑧、追 1-a-⑩】

【第 I 相試験 (CTAP101-CL-1011)】

Rayaldee (徐放製剤) の単回経口投与時の動態の検討を目的として、健康成人 (各群 10 人) に 25(OH)D<sub>3</sub> を徐放製剤として単回経口摂取 (900 µg (90 µg /カプセルを 10 カプセル) /回) させる又は単回静脈内投与 (448 µg/回) する試験が実施されている。

その結果、25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータは表 2 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。【追 1-a-⑩ (p20~)】

表 2 25(OH)D<sub>3</sub> の体内動態パラメータ

	900 µg 経口摂取群 (Rayaldee)	448 µg 静脈内投与群
AUC <sub>0-t</sub> (ng · h/mL) (nmol · h/L)	6,891.8 ± 6,679.0 (17,201 ± 16,670)	13,584.0 ± 3,908.4 (33,904 ± 97,549)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL) (nmol · h/L)	9,418.0 ± 9,410.6 (23,506 ± 23,488)	17,735.1 ± 5,249.4 (44,265 ± 13,102)
C <sub>max</sub> (ng/mL) (nmol/L)	35.87 ± 39.39 (89.53 ± 98.31)	133.65 ± 20.793 (333.57 ± 51.90)

$t_{max}$ (h)	21.00	0.167
$t_{1/2}$ (d)	11.28±8.96	11.00±3.43
Vd (L)	8.78±3.08	9.74±2.02
CL (L/h)	0.0027±0.0063	0.0028±0.0093

1 摂取前の血清 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度で補正後。t<sub>max</sub> は中央値。他のパラメータは平均値±SD

2  
3 **【第 I 相試験 (CTAP101-CL-1016)】**

4 食事の影響の検討を目的として、健康な成人 (各群 24 名) に 25(OH)D<sub>3</sub> を  
5 Rayaldee (徐放製剤) として 10 時間の絶食後又は高脂肪高カロリー食の食後  
6 に単回経口摂取 (450 µg/回) させる試験が実施されている。

7 その結果、食後の血清 25(OH)D<sub>3</sub> の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、絶食後のそれらと  
8 比べ、5 倍又は 3.5 倍であった。絶食後及び食後の T<sub>max</sub> の中央値は 32 時間及  
9 び 11 時間であった。

10 なお、非臨床試験において、空腹時に Rayaldee 製剤の添加物のような脂溶  
11 性の成分が大量に存在する場合、ビタミン D 関連物質の吸収が阻害されること  
12 が報告されている。【追 1-a-⑩ (p27~)】

13  
14 **【第 II 相試験 (CTAP101-CL-2008)】**

15 Rayaldee (徐放製剤) の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的として、  
16 慢性腎臓病ステージ 3~4 の患者 (各群 12~29 人) に 25(OH)D<sub>3</sub> を徐放製剤と  
17 して 6 週間経口摂取 (0 (対照群)、30、60、90 µg/日) させる試験が実施され  
18 ている。また、摂取終了 6 週間後まで観察している。

19 その結果は、薬物動態パラメータは表 3 のとおりであったとされている。ば  
20 く露量は投与量に相関していた。

21 母集団薬物動態解析の結果、慢性腎臓病患者における血清 25(OH)D<sub>3</sub> の半減  
22 期は約 25 日、平均分布容積は 30.1 L であり、約 8~9 週間後に定常状態に達  
23 したとされている。また、動態及び活性に影響を与える因子が解析されてい  
24 るが、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  
25 なかったとされている。【追 1-a-⑩ (p22~)】

26  
27 **表 3 25(OH)D<sub>3</sub> 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 <sub>0-6wk</sub> (ng·h/mL) (nmol·h/L)	9.19±22.62 (22.9±56.5)	689.15±238.14 (1720.04± 594.37)	1447.80±360.22 (3613.54± 899.07)	非公開
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.58±3.61	27.75±8.21	60.33±18.97	平均 86

(nmol/L)	(8.94±9.01)	(69.26±20.49)	(150.58±47.35)	(平均 214)
t <sub>max</sub> (d)	34.97±30.79	37.75±10.41	41.13±5.24	非公開
t <sub>1/2</sub> (d)	—	25.32±13.98	32.67±8.59	非公開

1 摂取前の血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度 (16~20 ng/mL (40~50 nmol/L) で補正後。  
2 平均値±標準偏差 —：記載なし。  
3

4 **【イヌを用いた試験】**

5 ビーグル犬 (3 頭/群) に 25(OH)D<sub>3</sub>を経口投与 (速放製剤 (50 µg/kg 体重)  
6 又は徐放製剤 (25、50、100 µg/kg 体重) 又は静脈内投与 (50 µg/kg 体重) す  
7 る試験が実施されている。

8 その結果、臨床症状、体重及び臨床病理学検査について、投与に関係した所  
9 見は認められなかった。また、全身ばく露量は、25 µg/kg 体重投与群と 50 µg/kg  
10 体重投与群との間で用量相関性が認められたが、50 µg/kg 体重投与群と 100  
11 µg/kg 体重投与群との間では認められず、ばく露量は、静脈内投与群、速放製  
12 剤投与群、徐放製剤投与群の順に小さくなった。血中濃度がピークに達したの  
13 は、徐放製剤経口投与群で投与 8 時間後、速放製剤経口投与群で投与 4 時間後、  
14 静脈内投与群で投与 0.25 時間後であった。【追 1-a-⑧ (p27~)】  
15

16 **【マウスを用いた試験】**

17 CD-1 マウス (雄、匹数不明) に 25(OH)D<sub>3</sub>を経口投与 (100 µg/kg 体重)、  
18 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  
19 されている。

20 その結果、全ての群において、25(OH)D<sub>3</sub>の血中濃度は投与 4 時間後以降漸  
21 減し、ばく露量は、静脈内投与群、皮下投与群、経口投与群の順に小さくなっ  
22 た。【追 1-a-⑧ (p28~)】  
23

24 **【ブタを用いた試験】**

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

27 その結果、いずれの剤形でも血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度の上昇が認められたが、徐  
28 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  
29 ビリティは小さくなった。【追 1-a-⑧ (p30~)】  
30

31 **【イヌを用いた試験】**

32 ビーグル犬 (雄、3 頭/群) に 25(OH)D<sub>3</sub>を 14 日間経口投与 (速放製剤 (3.0  
33 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  
34 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  
35 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) (Shieh ら (2017))<sup>9</sup>

血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満の健康成人<sup>12</sup>を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 又はビタミン D<sub>3</sub> を 16 週間経口摂取 (25(OH)D<sub>3</sub> 20µg/日又はビタミン D<sub>3</sub> 60 µg/日) させる無作為割付け並行群間比較試験が実施され、摂取前後の血清中の総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度が測定されている。

その結果は表 4 のとおりであった。(参照 53) 【51】

表 4 血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度

供与物質 (被験者数)	血清 25(OH)D	摂取開始前	摂取 16 週目
25(OH)D <sub>3</sub> (19 名)	総濃度 ( ng/mL (nmol/L))	16.2±3.7 (42.4±6.2)	42.4±15.9 (105.8±39.7)
	遊離型濃度 ( pg/mL (pmol/L))	4.2±0.8 (11.7±2.5)	11.6±5.6 (29.0±14.0)
ビタミン D (16 名)	総濃度 ( ng/mL (nmol/L))	17.0±2.5 (40.4±9.2)	29.6±4.1 (73.9±10.2)
	遊離型濃度 ( pg/mL (pmol/L))	4.7±1.0 (10.5±2.0)	7.8±1.9 (19.5±4.7)

平均±SD

### ② 分布 (ヒト) (Mason ら (2011))

肥満又は肥満症の閉経後の女性 (50~75 歳。BMI : 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m<sup>2</sup> 以上。米シアトル (北緯 47.6 度) 居住) を対象に、食事療法群 (118 名)<sup>13</sup>、運動療法群 (117 名)<sup>14</sup>、食事療法及び運動療法群 (117 名)<sup>15</sup>、非介入群 (対照群 ; 87 名)<sup>16</sup> 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。

<sup>12</sup> 25(OH)D<sub>3</sub> 群の構成 : White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名  
 ビタミン D<sub>3</sub> 群の構成 : White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

<sup>13</sup> 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<sup>2</sup>

<sup>14</sup> 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<sup>2</sup>

<sup>15</sup> 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<sup>2</sup>

<sup>16</sup> 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<sup>2</sup>

1 その結果、試験前に比べ体重が5%未満、5～9.9%、10～14.9%及び15%以上  
2 減少した女性では、血清25(OH)D濃度が平均で2.1、2.7、3.3及び7.7 ng/mL  
3 (5.2、6.7、8.2及び19 nmol/L)上昇した。(参照54)【s24】

### 5 ③ 分布（ヒト）(Didriksenら(2015))

6 耐糖能異常のあるヒトにビタミンD<sub>3</sub>を経口摂取(0(対照群)、500 µg/週)  
7 させる5年間の試験がノルウェーで実施されており、5年間の試験を完遂した  
8 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のうち29名(対照群  
9 11名、ビタミンD<sub>3</sub>摂取群18名)を対象に、腹部の皮下脂肪組織の生検を実  
10 施し、脂肪組織中のビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>濃度が測定されている。

11 その結果は、表5のとおりであった。(参照55)【s23】

12  
13 表5 試験開始前の血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度、生検時の血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度及び脂肪組織  
14 中のビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>濃度

群(人数)	血清25(OH)D <sub>3</sub> 濃度(nmol/L)		脂肪組織中 ビタミンD <sub>3</sub> 濃度(ng/g)	脂肪組織中 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度(ng/g)
	試験開始前	生検時		
対照群(11名)	54.2 (34.4～94.6)	99 (70～142)	32 (36～93)	2.5 (1.5～3.5)
ビタミンD <sub>3</sub> 摂 取群(18名)	60.6 (23.6～93.3)	62 (36～93)	209 (89～510)	3.8 (2.4～5.9)

15 注：中央値(分布)

### 16 17 ④ 分布（総説）(Jones(2008))

18 腸管から吸収されたビタミンDはカイロミクロンに取り込まれて体内を循  
19 環し、徐々にDBPとの結合に移行する(Haddad(1993))。DBPへのビタミ  
20 ンDの親和性は比較的lowく、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ と推計される。一方  
21 25(OH)D<sub>3</sub>の親和性は $5 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ となり(Haddad and Walgate(1976)、  
22 Kawakami(1979))、循環血漿中25(OH)D<sub>3</sub>の半減期は15日となる。また1  
23  $\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の親和性は $2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ となり(Jones(2006、2007))、半減  
24 期は10～20時間となる(Levineら(1985)、Fakih(2007))。一方、ビタミ  
25 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  
26 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(1971))。  
27 さらに、生理学的な血液中25(OH)D濃度が25～200 nmol/L(Jones(2007))  
28 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  
29 ～5%を占めるに過ぎないことを示している。(参照56)【48】

1 ⑤ 分布（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

2 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  
3 輸送される（Jones（2013））。食事から摂取したビタミン D はカイロミクロン  
4 により輸送されるが、カイロミクロンから DBP へのビタミン D の移動を示唆  
5 する報告が存在する（Jones（2014））。

6 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  
7 結合しており、遊離型の 25(OH)D は 1%未満である（Bikle ら（1985）、Powe  
8 ら（2013）、Chun ら（2014）、Yousefzadeh ら（2014））。血液中の 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>  
9 は主に DBP 及びアルブミンと結合している。（Bikle ら（1986）、Jones ら（1998）、  
10 Powe ら（2013））。

11 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  
12 る（Jones KS ら（2014））が、血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の半減期は数時間であ  
13 る（Jones ら（1998）、IOM（2011））。

14 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  
15 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カイロミクロ  
16 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  
17 1α,25(OH)<sub>2</sub>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  
18 により運ばれ、取り込まれて細胞内で VDR と結合する（Gropper ら（2009））。  
19 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  
20 られている（Mawer ら（1972））。

21 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  
22 （Heaney ら（2009）、Whiting ら（2013））。

23 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  
24 胞内の脂肪滴にビタミン D<sub>3</sub> 及びその代謝物（25(OH)D<sub>3</sub> 及び 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>）  
25 が認められた（Malmberg ら（2014））。

26 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  
27 がある（Saneei ら（2013）、Vanlint（2013））。（参照 50）【s16】

28  
29 ⑥ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2014））

30 Wistar（Han）ラット（雌雄、各群 10 匹）を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> を 90 日間  
31 混餌投与（25(OH)D<sub>3</sub> として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日）<sup>17</sup>する試  
32 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<sub>3</sub> 及びビ  
33 タミン D<sub>3</sub> 濃度が測定されている。

34 その結果、各群の血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> 濃度は表 6-1 及び表 6-2  
35 のとおりであった。（参照 57）【62】

36  

---

<sup>17</sup> 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<sub>3</sub> は 16.8 µg/kg。

1 表 6-1 血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の経時的変化

投与群 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	性別	各測定時期の濃度 (nmol/L)				
		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	46.0	45.9	45.1	38.3
	雌	45.0	45.3	43.5	36.2	32.2
7	雄	37.5	260	258	230	
	雌	47.2	200	179	147	
20	雄	36.0	404	408	379	
	雌	48.8	331	325	337	
60	雄	34.8	434	420	422	
	雌	42.0	305	310	309	
180	雄	36.9	389	358	348	30.3
	雌	40.5	278	283	272	22.6

2

3 表 6-2 血漿ビタミン D<sub>3</sub> 濃度の経時的変化

投与群 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	性別	各測定時期の濃度 (nmol/L)				
		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	20.6	19.6	19.7	18.2
	雌	15.1	19.9	19.7	17.8	19.6
7	雄	15.7	16.1	17.6	16.2	
	雌	17.0	18.0	18.8	19.3	
20	雄	15.1	16.7	16.2	14.3	
	雌	15.7	18.4	17.0	14.7	
60	雄	15.7	13.6	13.5	12.8	
	雌	15.5	13.1	12.3	12.0	
180	雄	15.6	10.1	9.37	8.84	14.3
	雌	15.5	10.9	9.40	7.90	18.0

4

5 ⑦ 分布 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP)

6 ラットに <sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 及び <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> を 5 日間経口投与  
7 (0.5 mg/kg 体重/日) する試験が実施され、主要な臓器及び組織における残留  
8 放射能濃度が測定されている。

9 その結果、投与 120 時間後の組織中の残留放射能濃度は、表 7 のとおりで  
10 あった。25(OH)D<sub>3</sub> 投与群では、血漿中に最も多く認められ、全ての臓器にお  
11 いて血漿及び全血よりも少なかった。一方ビタミン D<sub>3</sub> 投与群では、腎臓と肝  
12 臓に多く認められた。と体<sup>18</sup>における残留放射能割合は 25(OH)D<sub>3</sub> 投与群で  
13 4.27%TAR (投与量に対する割合)、ビタミン D<sub>3</sub> 投与群で 8.59%TAR 認められ

<sup>18</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のこと (以下同じ)。

1 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  
 2 与 5 日間及び安楽死させるまで徐々に増加した。

3 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。  
 4 (参照 58) 【追 3-c】

5

6 表 7 投与 120 時間後の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g}$  当量/g (mL))

	25(OH)D <sub>3</sub> 投与群	ビタミン D <sub>3</sub> 投与群
副腎	0.287	1.245
脳	0.029	0.064
精巣上体	0.227	0.367
腎脂肪	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	0.216
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	1.283
全血	0.779	0.694

7

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<sub>3</sub> は少なくビタミン D<sub>3</sub> は多い。→摂取したビタミン D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> に変換される。ビタミン D<sub>3</sub> 由来または摂取した 25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub>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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> の補給によってヒトの脂肪組織における 25(OH)D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>3</sub> 濃度は上昇するが、ビタミン D<sub>3</sub> 濃度は 25(OH)D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

## ⑧ 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 (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 <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> といったより極性の高い代謝物も検出された。(参照 59、38)

【s21、26】

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。(参考資料として記載する案としています。)

なお、原著及び飼料添加物等評価書 (2014) において、投与 8 時間後の血清中放射活性について、「ビタミン D<sub>3</sub> 及びビタミン D エステル類がそれぞれ 6.8%及

び9.8%」等と記載されていましたが、ビタミン D<sub>3</sub>の生成過程の詳細及びエステル類の化合物の詳細が不明であることから、記載していません。

伊吹専門委員：

それでいいかと考えます。

松井専門委員：

分布ではなく、代謝に関連する知見として意味があると思います。

柴田専門委員：

記載するべきです。体内分布のデータは人では得られないためです。

事務局より：

記載場所は分布又は代謝、いずれが適切でしょうか。

1

## 2 (3) 代謝

### 3 ① 代謝（総説）（ビタミンの辞典（1996））

4 表皮に存在する 7-デヒドロコレステロールは、日光中の有効紫外線（290～  
5 320 nm : UV）の照射によりプレビタミン D<sub>3</sub>となる。プレビタミン D<sub>3</sub>の体温  
6 による熱異性化反応により生成するビタミン D<sub>3</sub>は、DBP と結合して体内に吸  
7 収される。UV 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、  
8 ビタミン D<sub>3</sub>の生成は一定量で飽和する。

9 皮膚で生成又は経口的に摂取されたビタミン D<sub>3</sub>は肝臓へ運ばれ、肝臓ミク  
10 ロソーム内にある 25 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、25 位が水酸化  
11 され 25(OH)D<sub>3</sub>となる。なお、血漿中のビタミン D<sub>3</sub>量が生理学的濃度の範囲  
12 である場合は、high affinity-low capacity 型の 25 位水酸化酵素が関与し、そ  
13 の範囲を超える場合は、low affinity-high capacity 型の 25 位水酸化酵素が関  
14 与する。なお、ビタミン D<sub>3</sub>摂取量の増加に伴って 25(OH)D<sub>3</sub>の生成量も増加  
15 する。

16 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  
17 れる。血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度（100 mg/L）未満に減少し、副  
18 甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌されると、PTH により腎臓ミト  
19 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、  
20 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  
21 1α,25(OH)<sub>2</sub>D となる。

22 腎臓で生成した 1α,25(OH)<sub>2</sub>D は、DBP と結合して血漿中を循環して標的器  
23 官となる小腸及び骨へ運ばれ、小腸でのカルシウムイオンの吸収を促進し、  
24 PTH と共働して骨からのカルシウムイオンの溶出を促進させる。

1 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、 $1\alpha$  位  
2 水酸化酵素の発現は抑制され、 $25(\text{OH})\text{D}$  の 24 位を水酸化する  $24R$  位水酸化  
3 酵素の発現が活性化され、 $25(\text{OH})\text{D}$  は  $24R$  位水酸化酵素による水酸化反応を  
4 受けて、24 位が水酸化され  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  へと代謝される。(参照 8) 【1】

5  
6 ② 代謝 (総説) (食品添加物公定書解説書 第 8 版 (2007))

7 体内に摂取されたビタミン  $\text{D}_3$  は、肝臓のミクロソームで 25 位が水酸化され  
8 て  $25(\text{OH})\text{D}$  となり (Horsting ら (1969))、次いで腎臓に運ばれて、ミトコン  
9 ドリアで 1 位又は 24 位が水酸化され、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  又は  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  に代謝  
10 される (Holick ら (1971)、Lawson ら (1971)、Holick ら (1972))。(参照 48)  
11 【s19】

12  
13 ③ 代謝 (総説) (Jones (2012))

14  $25(\text{OH})\text{D}$  及び  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  は、CYP24A1 により 24 位又は 23 位を水酸化  
15 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  
16 (Makin ら (1989)、Reddy and Tserng (1989))、また、23 位の水酸化体は  
17  $26,23$ -ラクトン体に代謝される (Yamada ら (1984)、Sakaki ら (2000)) (図  
18 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  
19 である (Hamamoto ら (2006))。

20 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  
21 現し、VDR のアゴニストにより強く誘導される (Jones (1998))。CYP24A1  
22 の役割は、ネガティブフィードバックの一環として、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  の転写活性  
23 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))。

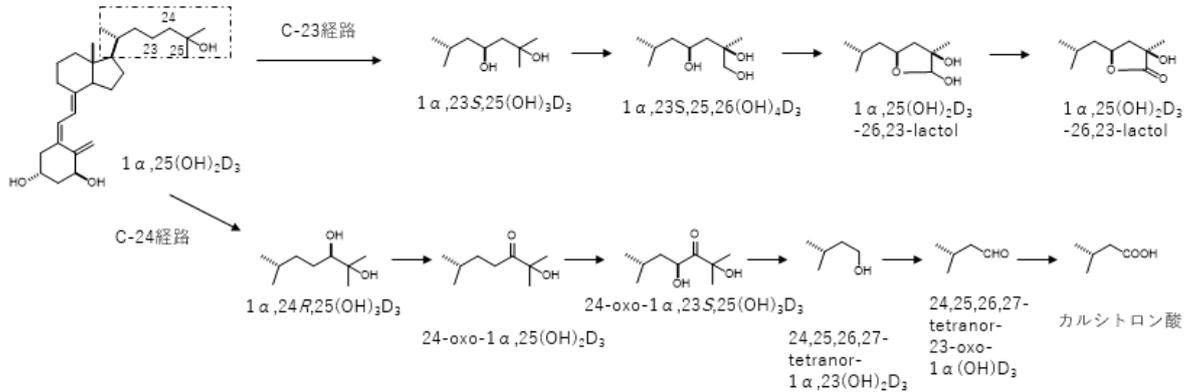
24 PTH は腎臓において CYP27B1 の発現を誘導する (Jones (1998)、Brown  
25 ら (2000)) とともに、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  による CYP24A1 誘導を抑制する (Brenza  
26 (2000)、Shinki ら (1992)、Reinhardt ら (1990))。一方で PTH は造骨細  
27 胞中の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  による CYP24A1 誘導を促進する (Armbrecht ら (1998)、  
28 Yang ら (2001)、Huening ら (2002))。なお、腎臓における CYP24A1 誘導  
29 の抑制は、全身における正味の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  増加による循環血漿中のカルシ  
30 ウム濃度の増加の結果と考えられる。

31 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  
32 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、  
33  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度を低下させる (Shimada ら (2004)、Perwad ら (2007)、  
34 Shimada ら (2005)、Bai ら (2003)、Larsson ら (2004)、Inoue ら (2005))。

35 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  
36 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  
37 血症 (IIH) の原因の可能性があるとする報告がある (Schlingmann ら (2011))。  
38 (参照 60) 【追 3-f】

1

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



3

4

5 ④ 代謝 (総説) (ビタミン総合事典 (2011))

6 ビタミン  $\text{D}_3$  は肝臓において 25 位が水酸化され、次に腎臓で  $1\alpha$  位又は 24 位  
7 が水酸化される。

8 ミトコンドリア型の 25 位水酸化酵素は CYP27A1 である。25 位の水酸化が  
9 主であるが、側鎖の他の位置も水酸化する。(Sawada ら (2000))

10 ミクロソーム型の 25 位水酸化酵素については、動物により重要な P450 分子  
11 種が異なる。CYP2R1 の変異 L99P が、くる病を引き起こすことが明らかになり、  
12 ヒトにおいて、肝ミクロソームにみられるビタミン  $\text{D}_3$ -25 位水酸化酵素の  
13 本体は CYP2R1 であることがわかった (Cheng ら (2004))。酵母内で発現させ  
14 た CYP2R1 は高い 25 位水酸化活性を示した (Shinkyō ら (2004))。

15 ミトコンドリア型酵素である CYP27B1 について、 $25(\text{OH})\text{D}_3$   $1\alpha$  位水酸化酵  
16 素活性の  $K_m$  は  $0.2 \mu\text{M}$  程度で非常に親和性が高く、 $k_{\text{cat}}$  も  $20 \text{min}^{-1}$  とシトク  
17 ロム P450 の反応としては高い値を示す。

18 ミトコンドリア型酵素であるヒト CYP24A1 では C-24 経路及び C-23 経路の  
19 代謝物が認められる (Sawada ら (2004))。反応産物にはビタミン D 受容体  
20 (VDR) 結合能がほとんどない。反応特異性には動物種差があり、ラット  
21 CYP24A1 では C-23 経路の代謝物はほとんど見られない。

22 ビタミン  $\text{D}_2$  は CYP2R1 により 25 位が水酸化されるが、CYP27A1 により  
23  $24\text{S}$  位又は  $26(27)$  位が水酸化される (Shinkyō ら (2004))。  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  及び  
24  $1\alpha,24\text{S}(\text{OH})_2\text{D}_2$  の VDR 結合能は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  とほぼ同等である。両者は  
25 CYP24A1 によって不活化されると考えられている (Urushino ら (2009))。

26 シトクロム P450 以外で重要な代謝酵素は 3 位エピメラーゼ (Kamao ら  
27 (2004))、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸抱合酵素が挙げられる。3 位エピ  
28 メラーゼにより、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の 3 $\beta$  位の水酸基が 3 $\alpha$  位に転移すると VDR 結  
29 合能は 1/4 に低下する。また、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体になると VDR  
30 結合能は失われるとされている。(参照 49) 【s18】

1  
2 ⑤ 代謝（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

3 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  
4 ア型酵素 (CYP27A1) 及びミクロソーム型酵素 (CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3)  
5 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  
6 反応は、血清 1 $\alpha$ ,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  
7 効率的に進行する (Gropper ら (2009))。

8 1 $\alpha$  位水酸化酵素 (CYP27B1) による、25(OH)D から 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D への代  
9 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  
10 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D が産生される。胎盤でも 1 $\alpha$  位水酸化酵素により 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D が  
11 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  
12 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D 濃度には寄与しない (Jones (2014))。

13 1 $\alpha$  位水酸化酵素の活性はカルシウム、リン及びそれらをするホルモンにより  
14 制御されている。

15 輸送タンパク質と結合していない 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D は不安定である (Norman  
16 (2008)、Lehmann and Meurer (2010))。標的細胞の近傍で、1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D  
17 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  
18 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D は速やかに代謝されるか、VDR と結合する (Lehmann and  
19 Meurer (2010))。

20 25(OH)D 及び 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D は 24 位の水酸化を受け、不活化される (Jones  
21 ら (2012)、Biancuzzo ら (2013))。ビタミン D 補充後、数週間遅れて 24-位  
22 水酸化酵素が誘導された (Wagner ら (2011))。24-位水酸化酵素の代謝物に生  
23 理活性があるとする報告が存在する (Jones (2014))。(参照 50) 【s16】

松井専門委員：

異化に関する記述が全体的に少ないと思います。これは排泄と関連します。  
EFSA NDA (2016)では代謝産物とその排泄についてかなり詳細に示されている  
と思います。

事務局より：

他の総説の内容と重複するところもありますが、EFSA NDA (2016) 中の次  
のような事項を記載することでよいでしょうか。

(2.3.6. Metabolism)

- ・ビタミン D $_2$  とビタミン D $_3$  の反応性の違い

(2.3.7. Elimination)

- ・主な分解反応の C-23 経路及び C-24 経路について
- ・3 位エピメラーゼの反応

また、補足資料に基づき、下記の代謝酵素に関する知見について、記述を追記予定（文案調整中）です。実験系についてどの程度記載するかなど、記載にあたり、留意したほうがよい点はございますでしょうか。

石見専門委員：

ヒトを対象とした  $25(\text{OH})\text{D}_3$  摂取試験において、血中  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度の上昇の有無を確認することは重要と考えます。ヒト試験の結果は参考資料に記載されていますが、「ヒト  $1\alpha$  水酸化酵素」の項目で触れては如何でしょうか。

● 代謝（ヒト  $1\alpha$  位水酸化酵素）（Sawada ら（1999））

健康人由来ヒト  $1\alpha$  位水酸化酵素遺伝子（健康人由来又はビタミン D 依存性くる病（Pseudovitamin D-deficient rickets (PDDR) 患者由来）を導入した大腸菌に  $25(\text{OH})\text{D}_3$  及び  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  を添加する試験が実施されている。

その結果、主な代謝物として  $1\alpha$  位水酸化体が認められた。 $1\alpha$  位水酸化酵素の速度論的パラメータは下表のとおりであった。PDDR 患者由来のヒト  $1\alpha$  位水酸化酵素（R107H、G125E、R335P、R382S）では、 $1\alpha$  位水酸化活性は認められなかった。（参照 61）【3-g-3】

表  $1\alpha$  位水酸化酵素の速度論的パラメータ

基質	反応	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{\max}$ (pmol product/min/mg)	$V_{\max}/K_m$ (pmol product/min/mg/ $\mu\text{M}$ )
$25(\text{OH})\text{D}_3$	$1\alpha$ 位水酸化	$2.7 \pm 0.7$	$3.9 \pm 1.6$	1.4
$24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$	$1\alpha$ 位水酸化	$1.1 \pm 0.3$	$3.2 \pm 1.4$	2.9

● 代謝（ヒト  $24$  位水酸化酵素）（Sasaki ら（2000））

ヒト CYP24 遺伝子導入大腸菌に  $25(\text{OH})\text{D}_3$  を添加する試験が実施されている。その結果、 $23\text{S},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  及び  $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の生成が認められた（ $23$  位水酸化： $24$  位水酸化の割合は約 1：10）。その他の C-23 経路（ $23\text{S}$  位水酸化に始まり  $26,23$ -ラクトン体に至るまでの反応）及び C-24 経路（ $24\text{R}$  位水酸化に始まりカルシトロン酸に至るまでの反応）の代謝物も検出された。

$23$  位水酸化及び  $24$  位水酸化活性の測定のために、ADX（アドレノドキシシン）及び ADR（NADPH-アドレノドキシシン還元酵素）の濃度を減らした場合には、 $23$  位水酸化： $24$  位水酸化体の割合は約 1：4 であった。酵素の速度論的パラメータは下表のとおりであり、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  に対する  $V_{\max}/K_m$  は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  に対す

る  $V_{\max}/K_m$  の約 1.7 倍であった。(参照 62) 【3-g-4】

表 CYP24 の速度論的パラメータ

基質	反応	$K_m$ ( $\mu M$ )	$V_{\max}$ (mol/min/mol P450)
25(OH)D <sub>3</sub>	24 <i>R</i> 位水酸化	0.16±0.02	0.088±0.016
1 $\alpha$ ,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1 $\alpha$ 位水酸化	0.072±0.008	0.066±0.005

● 代謝 (ヒト 25 位水酸化酵素) (Sawada ら (2000))

ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D<sub>3</sub> を添加する試験が実施されている。

その結果、8 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物は 25(OH)D<sub>3</sub>、26(OH)D<sub>3</sub>、27(OH)D<sub>3</sub>、24*R*,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、25,26(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (25,27(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)、27-oxo-D<sub>3</sub> 及びビタミン D<sub>3</sub> 脱水素体と推定されている。Sawada らが推定した代謝経路は下図のとおりであり、CYP27A1 は多段階反応に関与するとしている。

CYP27A1 の速度論的パラメータは下表のとおりであった。(参照 63) 【3-g-2】

図 ヒト CYP27A1 によるビタミン D<sub>3</sub> の代謝経路 (推定)

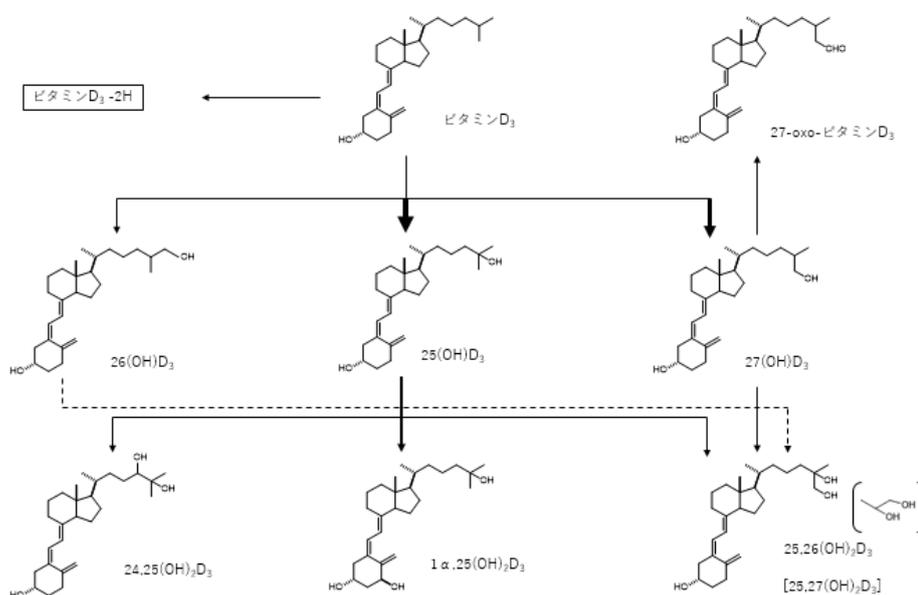


表 CYP27A1 の速度論的パラメータ

基質	反応	$K_m$ ( $\mu M$ )	$V_{\max}$ (mol/min/mol P450)
ビタミン D <sub>3</sub>	25 位水酸化	3.2±0.5	0.27±0.03
1 $\alpha$ (OH)D <sub>3</sub>	25 位水酸化	6.9±1.7	0.79±0.09
25(OH)D <sub>3</sub>	1 $\alpha$ 位水酸化	3.5±0.4	0.021±0.002

25(OH)D <sub>3</sub>	24 位水酸化	5.5±0.7	0.014±0.003
25(OH)D <sub>3</sub>	26(27)位水酸化	2.9±0.7	0.054±0.008

● 代謝（ヒト 25 位水酸化酵素）（Shinkyō ら（2004））

ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母又はヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D<sub>3</sub>、1α(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>2</sub>、1α(OH)D<sub>2</sub> 又は 25(OH)D<sub>3</sub> を添加する試験が実施されている。

その結果、ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母にビタミン D<sub>3</sub>、1α(OH)D<sub>3</sub>、ビタミン D<sub>2</sub> 又は 1α(OH)D<sub>2</sub> を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められた。25(OH)D<sub>3</sub> 添加の場合、代謝物は検出されなかった。

一方で、ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D<sub>3</sub> 又は 1α(OH)D<sub>3</sub> を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められ、25(OH)D<sub>3</sub> 添加の場合、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の生成が認められた。一方で、ビタミン D<sub>2</sub> 又は 1α(OH)D<sub>2</sub> 添加の場合、24 位水酸化体及び 27 位水酸化体が認められた。

CYP2R1 の速度論的パラメータは下表のとおりであり、ビタミン D<sub>3</sub> に対する 25 位水酸化活性について、CYP2R1 の k<sub>cat</sub>/K<sub>m</sub> は、CYP27A1 の k<sub>cat</sub>/K<sub>m</sub>（Sawada ら（2000））の 26 倍であった。（参照 64）【3-g-1】

表 CYP2R1 の速度論的パラメータ

基質	反応	K <sub>m</sub> (μ M)	k <sub>cat</sub> (min <sup>-1</sup> )	k <sub>cat</sub> /K <sub>m</sub> (min <sup>-1</sup> ・μ M <sup>-1</sup> )
ビタミン D <sub>2</sub>	25 位水酸化	0.67±0.12	0.61±0.04	0.91
ビタミン D <sub>3</sub>	25 位水酸化	0.45±0.16	0.97±0.05	2.16

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

⑨ 代謝（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（(2) ⑦の再掲）

Wistar (Han) ラット（雄）に <sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 又は <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験が実施され、血漿、臓器、尿及び糞便を試料として、代謝物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<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 若しくは 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 又はこれらの混合物）が多く認められた。一方、ビタミン D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> が認められた。

尿中では、両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

1 なかった。両群で未変化体は検出されていない。

2 糞便中では、両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  
3 きなかった。両群で未変化体が認められている。(参照 58) 【追 3-c】

#### 5 ⑩ 参考資料

6 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  
7 考資料とした。

##### 9 a. 代謝 (FDA CDER (2016))

10 RasH2 マウス (雌雄) に、 $^3\text{H}$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  を単回皮下投与 ( $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  体  
11 重) する試験が実施されている。

12 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  
13 謝物 (放射活性の 14.9%) が検出され、最も多く存在する物質は  $^3\text{H}$  標識  
14  $25(\text{OH})\text{D}_3$  であり、最も少ない物質は  $^3\text{H}$  標識  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  であった。血清中  
15  $^3\text{H}$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度について、性差は認められなかったとされている。(参  
16 照 51) 【追 1-a-⑧】

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討く  
ださい。(参考資料として記載する案としています。)

伊吹専門委員：

皮膚からの移行に性差が認められないという知見も入っているので、記載した  
方がよいと思います。参考資料でもよいと思います。

松井専門委員：

$^3\text{H}$ - $25$ -(OH) vitamin  $\text{D}_3$  に関して性差がなかったとなっています。  
分析法がわかりませんでした。「放射活性」を測定したのか、ラジオ HPLC を用  
いて  $^3\text{H}$ - $25$ -(OH) vitamin  $\text{D}_3$  を測定したのかを確認した方が良いでしょう。

性差がないという知見は、動態の性差を示すものでありあった方がよいと思  
います。

柴田専門委員：

参考資料として記載する原案に賛成です。

事務局より：

FDA CDER による審査報告書の記述を基にしており、実験の詳細は不明です。

17

18 (4) 排泄

1 ① 排泄（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

2 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））。

3 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））。  
4 乳汁中のビタミン D 濃度は、25(OH)D 及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度よりも高く、ビタ  
5 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  
6（1983）、Hollis ら（1986））。

7 妊娠後期（Wall ら（2016））、授乳期初期（Ala-Houhala ら（1988a）、Hollis  
8 and Wagner（2004a））からのビタミン D の補給は乳汁中のビタミン D 等の濃  
9 度を上昇させる可能性があるが、補給量が少ない場合、上昇量は小さい。（参照  
10 50）【s16】

11 事務局より：

食品添加物公定書解説書 第 8 版（2007）に下記のような記載がありました  
が、何が排泄されているのか（未変化体なのか、代謝物なのか）など詳細が不明な  
ため記載していません。

ビタミン D は主として胆汁中へ排泄され、一部は尿中へも排泄される（Goodman  
and Gilman（1990））。

12 ② 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

13 胆管カニューレ挿入 Wistar（Han）ラット（雄）に <sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 又は  
14 <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> を単回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重）し、投与後 48 時  
15 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。

16 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、  
17 表 8 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  
18 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  
19 定には至らなかった。（参照 65）【追 3-b】

20 表 8 投与後 48 時間の残留放射能割合（%TAR）

投与群	25(OH)D <sub>3</sub> 投与群	ビタミン D <sub>3</sub> 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	3.8	0.6

合計	97.6	94.4
----	------	------

1

松井専門委員：

通常の HPLC（吸光検出）ですと感度が低いです。この試験ではラジオ HPLC を使っていると思います。確認してください。

この知見の要点は、「25(OH)D<sub>3</sub> 自体ではなく、その代謝物が胆汁中に排泄されること」でしょう。

事務局より：

胆汁の分析にはラジオ HPLC が用いられています。「試験実施者は、～」の文は削除しました。

2

3 ③ 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（（2）⑤の再掲）

4 Wistar (Han) ラット（雄）に <sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> 又は <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub>  
5 を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）し、放射活性の排泄量を測定する試験  
6 が実施されている。

7 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は、表 9  
8 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  
9 量であった。24 時間あたりの排泄量に試験期間中有意な変動はなかった。（参  
10 照 58）【追 3-c】

11

12 表 9 投与後 120 時間の残留放射能割合（%TAR）

投与群	25(OH)D <sub>3</sub> 投与群	ビタミン D <sub>3</sub> 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 <sup>注1</sup>	1.76	5.56
全血 <sup>注1</sup>	2.08	1.80
消化管内残留物	3.67	3.36
と体	4.27	8.59
合計	99.38	98.57

13

14

15

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

16 ④ 排泄（ニワトリ）（動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフ  
17 エロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)で引用(Bar (1980))

18 鶏（1 日齢、雄）に 14 日間ビタミン D<sub>3</sub> 欠乏飼料を投与後、<sup>3</sup>H 標識ビタミ  
19 ン D<sub>3</sub> 又は <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> を 6 日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し

1 放射活性を測定した。

2 その結果、十二指腸から分泌された  $25(\text{OH})\text{D}_3$  及びその他の代謝物の一部は  
3 空腸で再吸収された<sup>19</sup>。また、1日当たり摂取されたビタミン  $\text{D}_3$  及び  $25(\text{OH})\text{D}_3$   
4 はそれぞれ 20 及び 7% が排泄された。(参照 38) 【26】

5  
6 ⑤ 参考資料

7 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  
8 考資料とした。

9  
10 a. 排泄 (ラット・評価要旨) (EMEA (1998) (動物用医薬品・飼料添加物・対  
11 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」  
12 (2014) で引用))

13 ラット (系統、性別、匹数等不明) に  $^3\text{H}$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  を静脈内投与 (0.7  
14  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) する試験が実施されている。

15 その結果、投与後 8 時間の尿中には、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  及び  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が、96 %  
16 及び 2.6 % 認められた。(参照 59、38) 【s21、26】

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討く  
ださい。(参考資料として記載する案としています。)

松井専門委員：

なくても良いと思います。

柴田専門委員：

排泄経路と排泄される異化代謝産物の特定は、毒性を評価する上で重要な知見  
になると思います。過剰摂取になると、正常の異化代謝経路とは異なる排出経路  
が誘導されてくる可能性があります。静脈内投与も参考になると思います。  
 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の排泄量が経口投与時と静脈内投与ではずいぶん違います。投与され  
た化合物は脂溶性ですので、体内での行方を、糞便も含めてきっちりと定量的に  
把握する必要があると思います。

事務局より：

本知見の扱いについて御検討ください。EMEA (1998) の元文献が入手可能か  
指定等要請者に確認し、入手できれば参考資料として記載し、できなければ記載  
しないという扱いも考えられます。

<sup>19</sup>  $^3\text{H}$  標識  $25(\text{OH})\text{D}_3$  投与の場合、分泌された未変化体と未吸収の未変化体を区別できないため、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の  
分泌・再吸収については不明

1

2

## (5) その他

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

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）

*1 $\alpha$ , 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参与する。*

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1 $\alpha$ ,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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  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が、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  $1\alpha$  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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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  $\text{D}_3$  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  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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  
2 ① 生理作用 (ヒト) (Russo ら (2011)) (II. 1. (1) ③の再掲)

3 健康成人女性 (24~72 歳、女性 18 名。うち閉経後 11 名) を対象に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$   
4 を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間摂取 (500  $\mu\text{g}/\text{回}$ ) させる試験が  
5 実施されている。試験開始時並びに試験 3、7、15、30、60、75、90 及び 120  
6 日目 (試験 30、60 及び 90 日目は被験物質の摂取直前に測定) の各種物質の血  
7 中濃度等が測定されている。

8 その結果、血清  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が  
9 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、  
10 僅かな差しか認められなかった。血清 PTH 濃度は試験 3 日目には低下し、そ  
11 の後は試験終了まで投与前よりも低値を維持した。血清カルシウム及びリン濃  
12 度に、試験期間中有意な変化は認められなかったが、1 名の被験者が試験 30 及  
13 び 60 日目の測定で僅かなカルシウムイオン濃度の上昇 (1.35 mmol/L。基準値  
14 の上限は 1.33 mmol/L) を呈した。骨モデリングに係る指標について、血  
15 清骨型 ALP 活性は試験 30 日目以降、僅かな低下傾向を示したが、血清 CTX  
16 濃度及び総 ALP 活性には有意な変化が認められなかった。24 時間尿中のカル  
17 シウム排泄量に 14 名中 7 名で基準値上限 (4 mg/kg 体重) からの超過が認め  
18 られた。結果の解析において、閉経の有無、年齢及び BMI による影響は認め  
19 られなかった。試験期間中、有害事象の報告はなかった。(参照 44) 【追 3-e】

20  
21 ② 生理作用 (ヒト) (Petkovich ら (2015)) (II. 1. (1) ⑤の再掲)<sup>9</sup>

22 ビタミン D 不足状態 (血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度が 30 ng/mL (75 nmol/L) 未満)  
23 の慢性腎臓病ステージ 3 又は 4 の二次性副甲状腺機能亢進症患者 29 名を対象  
24 に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  を単回静脈内投与 (448  $\mu\text{g}/\text{回}$ ) する、又は空腹時に水とともに  
25 単回経口摂取 (徐放製剤<sup>11</sup>。450 又は 900  $\mu\text{g}/\text{回}$ ) させる試験が実施されてい  
26 る。

27 静脈内投与群の血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は急速に上昇し、投与 6 時間後には  
28 13 pg/mL (31 pmol/L) 上昇した。血漿 PTH 濃度に有意な変化は認められな  
29 かった。血清  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は時間経過に伴い増加し、投与 2 週間後まで

1 に 1.0 ng/mL 投与前より上昇し、投与 42 日後も高値を維持していた。

2 一方で、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群の血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度  
3 は漸増し、48 時間後までには最高で約 3 及び 7 pg/mL (7 及び 17 pmol/L)  
4 上昇した。血漿 PTH 濃度について、450 µg 経口投与群では有意な変化が認め  
5 られなかったが、900 µg 経口投与群は低下し、投与後 24~72 時間は約 20%低  
6 下していた。血清 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度について、有意な変化が認められなかつ  
7 たが、経口投与 900 µg 群では上昇傾向にあった。

8 Petkovich ら (2015) は、後述のラットを用いた試験 (II.1.(5)④) の結果も  
9 踏まえ、静脈内投与による血清 25(OH)D 濃度の急激な増加のために血清  
10 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度が増加したが、このために CYP24A1 及び FGF23 が誘導さ  
11 れるため、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度の上昇は抑制され、PTH 濃度の低下が限定的な  
12 ものであったと示唆されるとしている。(参照 46) 【追 2-a】

## 13 14 ② 生理作用 (総説 (評価書)) (IOM (2011))

15 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は、主に標的細胞の核内に主に局在するビタミン D 受容体  
16 (VDR) と結合し、遺伝子発現を調節する (Jones ら (1998)、Jurutka ら (2001))。

17 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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  
18 成と維持に作用する (DeLuca (1988)、Reichel ら (1989)、Jones ら (1998))。  
19 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  
20 体内に広く発現している。ビタミン D 応答配列 (vitamin D-responsive  
21 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  
22 及びアポトーシスの調節に関するものも含まれる。(参照 31) 【31】

## 23 24 ③ 生理活性 (総説 (評価書)) (EFSA FEEDAP パネル (2005))

25 ビタミン D<sub>3</sub> に対する 25(OH)D<sub>3</sub> の相対的生物活性値は指標及び用量によっ  
26 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  
27 ウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D<sub>3</sub> に比べ 25(OH)D<sub>3</sub> に強く影響され  
28 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  
29 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  
30 った (Blunt ら (1968)、Reeve ら (1982))。(参照 39) 【47】

## 31 32 ④ 生理作用 (ラット) (Petkovich ら (2015)) (II.1. (1) ⑤及び (5) ②の再 33 掲)

34 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<sub>3</sub>  
35 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  
36 放カプセル<sup>11)</sup> する試験が実施された。

37 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  
38 (800 nmol/L) に上昇し、投与 30 分後に 110 ng/mL (275 nmol/L)、投与 24

1 時間後に 96 ng/mL (240 nmol/L) に低下した。血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は投  
2 与 4 時間後には 1.1 ng/mL (2.6 nmol/L) に至ったが、投与 24 時間後までには  
3 には投与前の値に戻った。投与 4~8 時間後には腎臓及び副甲状腺における  
4 CYP24A1 mRNA の発現量が 40 倍及び 13 倍に増加した。血清 FGF23 濃度の  
5 上昇及び腎臓における CYP27B1 mRNA 転写抑制が認められた。

6 一方で、4.5  $\mu\text{g}$  経口投与群の血清 25(OH)D 濃度は、2 時間後にピーク (40  
7 nmol/L) に至り、24 時間後には 25 nmol/L に低下した。血清  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃  
8 度は漸増し、24 時間後までには 1.4 nmol/L に上昇した。腎臓及び副甲状腺に  
9 における CYP24A1 mRNA の発現量は、投与 12 時間後に最大で 6 倍及び 5 倍  
10 程度の増加が認められた。血清 FGF23 濃度及び腎臓における CYP27B1 発現  
11 に変動は認められなかった。

12 いずれの群においても、投与後 24 時間まで血清カルシウム及びリン濃度に  
13 有意な変動は認められなかった。血漿 PTH 濃度は経路によらず低下した。(参  
14 照 46) 【追 2-a】

事務局より：

補足資料として提出のあった、25(OH)D<sub>3</sub> が直接 VDR に作用することを示唆する以下の知見についても本項に記載することでよいでしょうか。

石見専門委員：

記載する必要があると考えます。

● 生理作用 (マウス) (Rowling ら (2007))

CYP27B1 ノックアウトマウス及び野生型 C57/BL6 マウスに、高 Ca 餌、基礎餌、ビタミン D<sub>3</sub> 強化餌を、12 週間投与する試験が実施されている。

その結果、KO マウスの基礎餌投与群で認められた体重増加の抑制、低カルシウム血症、骨密度の低下等は、ビタミン D<sub>3</sub> 強化餌により改善が認められた。(参照 66) 【追 3-g-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<sub>3</sub> 又は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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<sub>3</sub> 又は  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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。

試験実施者は、25(OH)D<sub>3</sub> 添加時の  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  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<sub>3</sub> 自身によるものと考察している。(参照 67)

【追 3-g-5】

1

事務局より：

1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ 、1 $\alpha$  (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。

○1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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）

○1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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））

○1 $\alpha$ (OH)D $_3$ 投与（経口投与）時の  
代謝物 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ 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：

1 $\alpha$ ,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に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  $^3\text{H}$ -calcitriol  $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$  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 216pg eq/g：母体血中濃度の 40% (4hr)

妊娠 19 日目 246pg eq/g：母体血中濃度の 41% (4hr)

分娩後 5 日目のラット (SD 系) に  $^3\text{H}$ -calcitriol  $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$  を経口投与し、乳汁中のカルシトリオールを測定した。

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% (31pg eq/mL) であった。

**ロカルトール注 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 [ $1\beta$ - $^3\text{H}$ ] カルシトリオール ( $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 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 [ $1\beta$ - $^3\text{H}$ ] カルシトリオール ( $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 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  
2  
3  
4

(6) 体内動態のまとめ

(文案作成中)

事務局より：

(1) ~ (5) の議論後、追って作成いたします。

1

2

1	2. ヒトにおける知見
2	
3	(1) 25(OH)D <sub>3</sub>
4	(文案調整中)
5	
6	(2) ビタミン D <sub>3</sub>
7	(文案調整中)
8	
9	(3) ヒトにおける知見のまとめ
10	(文案調整中)
11	
12	
13	3. 毒性
14	(文案調整中)
15	
16	
17	III. 一日摂取量の推計等
18	(文案調整中)
19	
20	
21	IV. 国民健康影響評価
22	(文案作成中)
23	
24	

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等

2

3

4

事務局より：  
追って作成いたします。

5

6

7

1 <別紙2：ビタミンDの耐容上限量>

2

3 表 ビタミンDの耐容上限量（UL）（ $\mu\text{g}/\text{日}$ ）

4

	食事摂取基準 (2020年版) (案) <sup>注</sup>	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			
4～5 (歳)	40	75		
6～8 (歳)		100		
9 (歳)				
10 (歳)	60	100		
11 (歳)				
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

5 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  
6 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照を心がけるととも  
7 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。

8

9 (参照 28、31、33、36)

10

11

## 1 <参照>

---

- 1 DSM 社: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール 概要書 (2019年2月15日訂正)
- 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 (未公表)
- 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<sub>3</sub>の安定性試験報告書, 2016年、(未公表)
- 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 (未公表)
- 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 [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
- 13 [13] Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2017), 2017; 1-9
- 14 [17] Food and Drug Administration: Food Additive Status List, 2018.  
Available online at:  
<https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredie>

---

nts/ucm091048.htm, 2018 年 2 月アクセス

- <sup>15</sup> [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
- <sup>16</sup> [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
- <sup>17</sup> [22] Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 8 Food additive names and code numbers (for statement of ingredients). As at 13 April 2017
- <sup>18</sup> [23] Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 17 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
- <sup>19</sup> [25] Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 1.3.2 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
- <sup>20</sup> [追 1-a-①] RAYALDEE PRESCRIBING INFORMATION, OPKO Ireland Global Holdings Ltd 2016.
- <sup>21</sup> [ 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208010Orig1_toc.cfm)
- <sup>22</sup> [追 1-d] 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>
- <sup>23</sup> [追 1-e] 技術データシート (DSM 社邦訳) Hydroferol 0.266mg Capsulas Blandas, Ficha Tecnica, 2015
- <sup>24</sup> [追 1-e] 技術データシート (DSM 社邦訳) 0.1mg\_ml goats orales en solucion, Ficha Tecnica, 2015
- <sup>25</sup> [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
- <sup>26</sup> [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

- 27 [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
- 28 [追 5-a] 平成 31 年 3 月 22 日「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」策定検討会資料 3 「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」策定検討会報告書案
- 29 [27] DSM 社: 25(OH)D<sub>3</sub> 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
- 30 [28] DSM 社: ビタミン D<sub>2</sub>、ビタミン D<sub>3</sub>, 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
- 31 [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
- 32 [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
- 33 [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
- 34 [36] Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-144, 335-342
- 35 [32] DSM 社: 25(OH)D<sub>3</sub> 安全性評価結果検索結果（FSANZ）, 2018. Available online at: <http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/completedapplication5509.aspx>, 2018 年 1 月アクセス
- 36 [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
- 37 [追 1-a] FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 38 [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）

- 
- 39 [47] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission on the evaluation of safety and efficacy of “Hy•D” (calcifediol), based on 25-hydroxycholecalciferol/25-hydroxy-pre-cholecalciferol, as feed additive in accordance with Council Directive 70/524/EEC. *The EFSA Journal*, 2005; 224; 1-35
- 40 [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
- 41 厚生労働省, 食品安全基本法に基づく「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品健康影響評価について, 第 726 回食品安全委員会 (平成 31 年 1 月 15 日)
- 42 [49] Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxycholecalciferol in man. *JCE & M*, 1976; 42(2): 284-290
- 43 [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.
- 44 [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
- 45 [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
- 46 [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
- 47 [追 3-d] DSM 社社内資料: Leatherhead Final Study Report: Response of serum 25-hydroxyvitamin D to different doses of Calcifediol 0.25 SD/S compared to vitamin D3 supplementation: A randomized, controlled, double blind, long term pharmacokinetic study. (2016) (非公開)
- 48 [s19] 食品添加物公定書解説書 第 8 版、谷村顕雄及び棚元憲一、廣川書店、2007
- 49 [s18] ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011

- 
- 50 [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
- 51 [追 1-a-⑧] FDA CDER: PHARMACOLOGY REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 52 [追 1-a-⑩] FDA CDER: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 53 [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
- 54 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.
- 55 Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vitamin D<sub>3</sub> increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D<sub>3</sub>. European Journal of Endocrinology. 2015; 172; 235-241.
- 56 [48] Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 83(suppl); 582S-586S
- 57 [62] DSM 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)
- 58 [3-c] DSM 社社内資料: The Comparative Metabolism of [14C]-Calcifediol and [14C]-Cholecalciferol Following Multiple Oral Administration in the Intact Male Han Wistar Rat. (2017) (非公開)
- 59 [s21] EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
- 60 [追 3-f] Jones G, David E. Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. Arch Biochem Biophys, 2012; 523: 9-18
- 61 [追 3-g-3] Sawada N, Sakaki T, Kitanaka S, Takeyama K, Kato S and Inouye K: Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase. Eur. J. Biochem, 1999; 265: 950-6
- 62 [追 3-g-4] Sakaki T, Sawada N, Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto

- 
- K, Ohyama Y and Inouye K: Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> catalyzed by human CYP24. *Eur. J. Biochem*, 2000; 267: 6158-65
- <sup>63</sup> [追 3-g-2] Sawada N, Sakaki T, Ohta M and Inouye K: Metabolism of Vitamin D<sub>3</sub> by Human CYP27A1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 273: 977–84
- <sup>64</sup> [追 3-g-1] Shinkyō R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K: Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 324: 451–7
- <sup>65</sup> [3-b] DSM 社社内資料: The Comparative Metabolism of [14C]-Calcifediol and [14C]-Cholecalciferol Following Single Oral Administration in the Bile Duct Cannulated Male Han Wistar Rat. (2017) (非公開)
- <sup>66</sup> [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
- <sup>67</sup> [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 D<sub>3</sub> in human prostate cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2014; 382: 960–70