



薬生食基発 0528 第1号

令和元年5月28日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局  
食品基準審査課長



食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

平成31年3月18日付け府食第157号により提出依頼のありました25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり提出いたします。



令和元年5月24日

厚生労働省医薬・生活衛生局  
食品基準審査課長 殿

DSM株式会社

平成31年3月18日付けの食品安全委員会からの「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の提出依頼(別添)に対し、以下のとおり回答申し上げます。

- |  |
|--|
| <p>1. 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</p> |
|--|

回答：米国（FDA）およびカナダ（Health Canada）で医薬品として承認された「RAYALDEE」の「Drug Approval Package（安全性評価、添付文書、副作用情報を含む）」、スペインで承認されている「Hidroferol」（液剤、カプセル製剤）の技術データシート、添付文書及びそれぞれの和訳を提出致します。

また、他国（ドイツ、ベルギー、他）の情報について、後日、追加提出致します。

### 1) 米国 (FDA)

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/2080100orig1\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/2080100orig1_toc.cfm)

資料 1-a) Food and Drug Administration, Drug Approval Package: RAYALDEE (Calcifediol), 2016

- 資料 1-a-①) Approval Letter
- 資料 1-a-②) Other Action Letters
- 資料 1-a-③) Printed Labeling
- 資料 1-a-④) Summary Review
- 資料 1-a-⑤) Officer/Employee List
- 資料 1-a-⑥) Medical Review
- 資料 1-a-⑦) Chemistry Review
- 資料 1-a-⑧) Pharmacology Review
- 資料 1-a-⑨) Statistical Review
- 資料 1-a-⑩) Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review
- 資料 1-a-⑪) Proprietary Name Review
- 資料 1-a-⑫) Other Review
- 資料 1-a-⑬) Administrative Document & Correspondence

### 2) カナダ (Health Canada)

<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do;jsessionid=C9EA1784B28A4F9879C65CFE0DD0B2BD>

資料 1-b) Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: RAYALDEE

### 3) スペイン (AEMPS)

Medicine Online Information Center of AEMPS\* - CIMA

\*:AEMPS: Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios (スペイン医薬品医療機器機構)

<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

資料 1-c) Hidroferol 0.266mg Capsulas Blandas\_Ficha Tecnica\_技術データシート\_和訳付き

資料 1-d) Hidroferol 0.266mg Capsulas Blandas\_Ficha Tecnica\_添付文書\_和訳付き

資料 1-e) Hidroferol 0.1mg/ml goats orales en solucion, Ficha Tecnica\_技術データシート\_和訳付き

資料 1-f) Hidroferol 0.1mg/ml goats orales en solucion, Ficha Tecnica\_添付文書\_和訳付き

2. 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。

回答：腎臓病患者に投与した研究報告（資料 2-a、2-b）を提出致します。また乳児、小児、妊婦については、25(OH)D<sub>3</sub> を投与した資料は入手出来ませんでした。ビタミン D 上限量を評価している資料（概要書引用文献 30、資料 5-g）が考察に資すると考えられます。概要書引用文献 30 で引用されている資料（資料 30-1~8）を併せて提出致します。

資料 2-a) Petkovich M, Melnick J, White J, Tabash S, Strugnelli S, Bishop CW: Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015; 148: 283-9

慢性腎臓病（CKD）（ステージ 3 または 4、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）、血清 25(OH)D 濃度が 30 ng/mL 以下）の患者 29 名を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 徐放性製剤（MR : modified-release) 450 μg または 900 μg を単回経口投与もしくは 448 μg をポラス静脈内投与し、血中濃度の変化を測定した。ポラス静脈内投与後は、血清 25(OH)D 濃度及び血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度が急速に増加したが、iPTH（インタクト副甲状腺ホルモン）の大きな変化はなかった。一方、MR 製剤投与後は、血清 25(OH)D 濃度及び血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度は徐々に増加し、iPTH は MR 製剤 900 μg 投与後に有意な減少が認められた。25(OH)D 濃度の急激な増加は CYP24A1 及び FGF23 を誘発し、1,25-ジヒドロキシビタミン D への効果的な暴露や SHPT 患者における iPTH の減少を制限することが示唆された。どの投与群においても血清カルシウム濃度の増加は認められなかった。

資料 2-b) Barros K, Rodriguez N, Fuster D, Rodas L, Esforzado N, Mazza A, Rubello D, Campos F, Tapias A, Torregrosa JV: Comparison of two different vitamin D

supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. J Nephrol, 2016; 29: 703-9

腎臓移植患者へのビタミンD投与量を評価するために、25(OH)D<sub>3</sub> 266 μg/隔週 (96名) もしくは266 μg/月 (72名) を6ヶ月間投与し、安全性と効果を検証した。両用量共に、投与前と比較すると、投与後の血清25(OH)D濃度の有意な増加及び血清PTHの有意な低下がみられ、ALP、sCa、sP04には有意な変化は認められなかった。隔週投与と毎月投与との比較では、血清25(OH)D濃度は隔週投与の方が有意に高値であったが、PTH、ALP、sCa、sP04に有意差はなかった。本研究では、腎機能の変化や高カルシウム血症及び高リン血症も認められず、腎臓移植患者への25(OH)D<sub>3</sub>投与はどちらの用量においても安全で効果的であると結論づけられた。

概要書引用文献30の該当箇所及び引用されている文献

• **3.5.4. Adverse effects of vitamin D intake in pregnant and lactating women**

資料30-1) Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M and Wagner CL: Vitamin D Supplementation During Pregnancy: Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness. J Bone Miner Res, 2011; 26(10): 2341-57

妊婦(妊娠12~16週)を対象に、ビタミンD<sub>3</sub> 400 IU/日(111名)、2000 IU/日(122名)、4000(117名) IU/日の経口投与が、血清25(OH)D濃度に及ぼす影響を調査するため、二重盲検無作為化比較試験を実施した。出産1ヶ月前と出産時、及び妊娠20~36週の血清25(OH)D濃度は、用量依存的に増加しており、4000 IU/日投与群が最も高値となった。血清25(OH)D濃度の増加は1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の増加にも影響した。400 IU/日投与では、血清ビタミンD<sub>3</sub>や代謝物には影響を及ぼさなかった。また、ビタミンD充足状態の目安とされる血清25(OH)D濃度が80 nmol/L以上になった割合も用量依存的に高くなった。

本試験では、ビタミンD<sub>3</sub>投与による血清カルシウムや尿中カルシウムへの影響はみられず、高カルシウム血症および高カルシウム尿症は認められなかった。

資料30-2) De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, (2): CD008873.

ビタミンD単独やビタミンDとカルシウムの併用による試験の系統的レビューでは、試験のクオリティーが十分でないことから、有用性と安全性について結論は出せないとしているが、ビタミンD摂取により母体の血中25(OH)D濃度は有意に増加し、低体重児のリスクは減少する傾向が認められている。

### • 3.5.5 Adverse effects of vitamin D intake in infants

資料 30-3) Jeans PC and Stearns G: The Effect of Vitamin D on Linear Growth in Infancy: II. The effect of intakes above 1,800 U.S.P. units daily. J Pediatr, 1938; 13: 730-40

ビタミンD 約 45~112.5  $\mu\text{g}/\text{日}$  を最低 6 ヶ月間投与された幼児 9 名 (1 歳まで) では、8.5  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下の用量で投与された乳児と比較すると、高用量のビタミンD 投与において成長の遅延が示され、ビタミンD 投与を 10~15  $\mu\text{g}/\text{日}$  に減らすと成長速度の増加が見られた。

資料 30-4) Fomon SJ, Younoszai MK And Thomas LN: Influence of Vitamin D on Linear Growth of Normal Full-term Infants. J Nutr, 1966; 88: 345-50

ビタミンD 34.5~54.3  $\mu\text{g}/\text{日}$  (中央値 45  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を投与した乳児 13 名と 8.8~13.8  $\mu\text{g}/\text{日}$  (中央値 11  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) 投与した乳児 11 名および母乳を投与された乳児 26 名を比較したところ、成長速度および血清カルシウム濃度に差は認められなかった。

資料 30-5) Hyppönen E, Fararouei M, Sovio U, Hartikainen AL, Pouta A, Robertson C, Whittaker JC and Jarvelin MR: High-dose vitamin D supplements are not associated with linear growth in a large Finnish cohort. J Nutr, 2011; 141: 843-8

フィンランドにおける後ろ向きコホート研究において、乳児から成人期まで追跡し、ビタミンD 摂取量と身長との関連性を評価した。ビタミンD を定期的に摂取していた対象者で、ビタミンD 投与量と身長には関連性は認められなかった (<50  $\mu\text{g}/\text{日}$ ・66 名、50  $\mu\text{g}/\text{日}$ ・8100 名、>50  $\mu\text{g}/\text{日}$ ・407 名)。また、摂取頻度との関連性もなかった。

資料 30-6) Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A and Cox JE: Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93, 2716-21

ビタミンD 欠乏症 (25(OH) D 濃度が 50  $\text{nmol}/\text{L}$  未満) の 9~23 ヶ月齢の乳児および幼児に、ビタミンD<sub>2</sub> 50  $\mu\text{g}/\text{日}$  (12 名)、1,250  $\mu\text{g}/\text{週}$  (14 名)、またはビタミンD<sub>3</sub> 50  $\mu\text{g}$  (14 名) を治療目的で 6 週間投与した無作為化試験が実施された。各グループには、カルシウム 50  $\text{mg}/\text{日}/\text{kg}$  体重も投与された。各群で血清カルシウム濃度の軽度な変化が認められた。

### • 3.5.6. Vitamin D intake and hypercalcaemia in children and adolescents

資料 30-7) Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z and El-Hajj Fuleihan G: Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation in school children. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93: 2693-701

10～17歳の男女をプラセボ（9名）、ビタミンD<sub>3</sub> 350 μg/週（油性製剤）（8名）、350 μg/日（エタノールに溶解）（9名）群に無作為割付し8週間投与したパイロット試験において、ビタミンD<sub>3</sub>（エタノール溶解）を投与した女性1名で血清カルシウム濃度が2.7 mmol/Lと正常値（2.68 mmol/L）より僅かに高値となったが、ビタミンDによる毒性とは認められないと結論づけた。

資料 30-8) El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, Choucair M, Arabi A and Vieth R: Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91: 405-12.

10～17歳の健康な女兒（168名）と男児（172名）に、プラセボ群（55名）、ビタミンD<sub>3</sub> 35 μg/週（5 μg/日当量）群（58名）、350 μg/週（50 μg/日当量）群（55名）に無作為割付し1年間投与した。高用量群において血清25(OH)D及び1,25(OH)<sub>2</sub>D値の有意な増加が認められた。高用量群の3名（1.5%）が試験終了時に高い血清25(OH)Dレベルを示した（103、161、および195 ng/ml）が、高カルシウム血症を発症した者はいなかった。

3. 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（1α-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。

回答：25(OH)D<sub>3</sub>の体内動態及びビタミンD代謝酵素に係る資料（以下3-a～g）を提出致します。

資料 3-a) COMPSTON JE, MERRETT AL, HAMMETT FG AND MAGILL P: Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. Clinical Science, 1981; 60: 241-3

健康な男性 12 名（平均年齢 30.3 歳）を対象に、<sup>3</sup>H 標識ビタミン D<sub>3</sub> または <sup>3</sup>H 標識 25(OH)D<sub>3</sub> を経口投与し、血漿及びカイロミクロン画分中の放射活性を測定したところ、血漿中へは 25(OH)D<sub>3</sub> の方が急速に出現し、カイロミクロン画分に出現した全血漿中放射活性の割合は、ビタミン D<sub>3</sub> が高く、25(OH)D<sub>3</sub> は少量であった。これは、25(OH)D<sub>3</sub> の吸収は胆汁酸への依存度が低く、門脈経路を介していることを示唆している。

資料 3-b) DSM 社内資料: The Comparative Metabolism of [<sup>14</sup>C]-Calcifediol and [<sup>14</sup>C]-Cholecalciferol Following Single Oral Administration in the Bile Duct Cannulated Male Han Wistar Rat. (2017) (非公開)

胆管カニューレ挿入ラット（雄）に <sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> および <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> を単回経口投与し、投与後 48 時間にわたり総放射活性の排泄量を測定した結果、経口投与された投与物質の大部分が糞便中（25(OH)D<sub>3</sub> が 82.0 %、ビタミン D<sub>3</sub> が 88.3 %）で回収された。胆汁への排泄は 25(OH)D<sub>3</sub> が 9.7 %、ビタミン D<sub>3</sub> が 1.7 % であり、尿中への排泄は両物質共に 0.4~0.5 % と少量であった。胆汁中では、25(OH)D<sub>3</sub> の明らかなピークはなく、その他多くの代謝物が測定されたが、個々の代謝物の同定には至らなかった。

資料 3-c) DSM 社内資料: The Comparative Metabolism of [<sup>14</sup>C]-Calcifediol and [<sup>14</sup>C]-Cholecalciferol Following Multiple Oral Administration in the Intact Male Han Wistar Rat. (2017) (非公開)

ラットに <sup>14</sup>C 標識 25(OH)D<sub>3</sub> および <sup>14</sup>C 標識ビタミン D<sub>3</sub> を 5 日間に渡り 0.5 mg/kg/日 を経口投与したところ、両物質ともに、経口投与後は主に糞便で排泄され、25(OH)D<sub>3</sub> は総回収量の 86 %、ビタミン D<sub>3</sub> は 78 % が回収された。尿中への排泄はそれぞれ 0.9%、0.5% と少なかった。消化管内容物およびカーカスからは、25(OH)D<sub>3</sub> 投与では、それぞれ 3.5 % および 4.3 % が回収され、ビタミン D<sub>3</sub> 投与では、3.3 %、8.6 % が回収されており、最終投与 24 時間後では排泄が完全ではなかったことを示している。投与後の組織分布については、25(OH)D<sub>3</sub> 投与では、血漿中に最も多く存在し (1.483 μg 当量/mL)、臓器では、腎臓で 0.420 μg 当量/g、肝臓で 0.379 μg 当量/g、肺で 0.414 μg 当量/g と少なかった。一方ビタミン D<sub>3</sub> 投与においては、腎臓 (2.326 μg 当量/g) と肝臓 (2.110 μg 当量/g) に多く存在し、血漿中は 1.282 μg 当量/mL であった。これは両物質の親油性の違いによるものと考えられる。血漿中の動態は両物質とも同様に、投与期間中に徐々に増加した。

資料 3-d) DSM 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 D<sub>3</sub> supplementation: A randomized, controlled, double blind, long term pharmacokinetic study. (2016) (非公開)

(別添資料 (appendix) につきましては、保守義務の観点から現時点での提出を控えさせていただきます。)

健康な 50 歳以上の男女 (女性は閉経後) 93 名を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> (10、15、20 μg/日) およびビタミン D<sub>3</sub> (20 μg/日) を 6 ヶ月間経口投与し、血清中 25(OH)D 濃度の変化や安全性について評価した。投与後の血清 25(OH)D 濃度の変化をみると、ビタミン D<sub>3</sub> 投与では、ビタミン D<sub>3</sub> 1 μg 当たり約 2 nmol/L 増加したのに対し、25(OH)D<sub>3</sub> 投与後は全ての用量群で 25(OH)D<sub>3</sub> 1 μg 当たり約 5 nmol/L の増加が認められた。また、全投与群において、カルシウムの尿中排泄量増加は認められず、高カルシウム血症の発症もなく、健康への悪影響は認められなかった。

資料 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

健康な 24~72 歳女性 18 名 (閉経後女 11 名) を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> 500 μg/月を 4 ヶ月間経口投与し、血清 25(OH)D 濃度を測定した結果、投与 3 日後で投与前よりも有意に増加した。その後は試験終了まで投与前の値よりも有意に高い値を維持しており、大きな変動はなかった。血清 25(OH)D 濃度の最大値は 81.6 ng/ml であり、著者らは、毒性が考えられるレベルよりも低いと述べている。血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度も投与 3 日後に有意に増加し、1 ヶ月間は値が安定していたが、その後は緩やかな低下がみられた。投与開始から試験終了まで 7 名で尿中カルシウム濃度の僅かな増加が認められたが、血清カルシウム濃度に大きな変化はなく、有害事象も認められなかった。

資料 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

Jones らはこれまでの 25(OH)D<sub>3</sub> と 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を水酸化する酵素 CYP24A1 の生化学的・生理学のおよび臨床的開発を含む最近の研究やデータについてレビューしている。本報では、CYP24A1 欠損マウスを用いた研究から導き出された CYP24A1 の異化作用や、CYP24A1 の変異による特発性乳児高カルシウム血症 (IIH) の発症などにも注目している。

資料 3-g) 榎 利之: 代謝研究に基づくビタミン D 作用メカニズムの再考. *生化学*, 2015; 87(4): 438-44

榎は、ビタミン D の生理作用を代謝に基づいて再検討をし、ビタミン受容体 (VDR)

を介した生理作用やビタミン D 代謝酵素の役割についてレビューしている。大腸菌や酵母の発現系を用いた解析により、CYP2R1 (資料 3-g-1)、CYP27A1 (資料 3-g-2)、CYP27B1 (資料 3-g-3)、CYP24A1 (資料 3-g-4) の酵素学的性質を明らかにしたことも報告している。

ヒト前立腺由来培養細胞に 25(OH)D<sub>3</sub> を添加すると、CYP24A1 遺伝子の転写誘導や細胞増殖抑制が観察され、CYP24A1 による代謝物が多数検出されたが、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> はほとんど生成していなかったことや (資料 3-g-5)、CYP27B1 遺伝子ノックアウトマウスにビタミン D<sub>3</sub> または 25(OH)D<sub>3</sub> 投与すると、骨密度の上昇などがみられたことから (資料 3-g-6)、25(OH)D<sub>3</sub> が VDR に直接結合して作用をしていることが示唆されると考察している。これらの結果から、ビタミン D に関連の深い疾患である骨粗鬆症やがん、糖尿病などを予防するサプリメントや治療薬への、25(OH)D<sub>3</sub> 利用が期待されると述べている。

資料 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

資料 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

資料 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

資料 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

資料 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

資料 3-g-6) Rowling MJ, Gliniak C, Welsh J and Fleet JC: High Dietary Vitamin D Prevents Hypocalcemia and Osteomalacia in CYP27B1 Knockout Mice. *J Nutr*, 2007; 137: 2608-15

4. ヒトとウサギのビタミンDの感受性に関する種差についての情報等、ウサギ発生毒性試験で認められた所見を考察するに資する資料を提出すること

回答：「ビタミンDを曝露した時のウサギとヒトの間の感受性の違い」(Differences in Susceptibility between Rabbits and Humans upon Exposure to Vitamin D) についての自社見解書（非公開）を提出致します。

その中で、25(OH)D<sub>3</sub>を投与したウサギの発生毒性試験で観察された結果は、種差のため、ヒトの安全性評価には適用されないという根拠となる、以下3点の論拠及び関連資料を提出致します。

- 1) ウサギのカルシウム代謝はヒトや他の哺乳類とは異なり、ビタミンD投与に対して非常に感受性が高い。  
\*見解書内 Table 1 の「IOM 2011」は概要書引用文献 31)
- 2) Dutch Belted rabbits を使用した研究（見解書内の「Szczech et al 1975b」は概要書引用文献 65（非公開））では、過剰なビタミンD<sub>3</sub>投与により母体と胎仔への影響が出ているが、体重補正がされていない、溶媒（コーン油）投与量が不明など、データが不足している。
- 3) これまでに、妊婦に高用量のビタミンD<sub>3</sub>を投与した研究で、母体や胎児、乳児に有害事象を生じたという報告はない。

5. ビタミンDの摂取量について、我が国における、国民健康・栄養調査（調査期間：1日）よりも調査期間が長い文献報告等を確認し、提出すること。また、乳児（1歳未満）の母乳からのビタミンD及び25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量の考察に資する資料を提出すること。

回答：ビタミンD摂取量に関する資料（以下5-a～c）及び乳児の母親からのビタミンD及び25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量に関する資料（以下5-d～i）を提出致します。

① ビタミンD摂取量に関する資料

以下の資料5-a～cの各調査による一日あたりのビタミンD摂取量と平成28年度国民健康栄養調査結果を表1にまとめた。簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）及び自記式食事歴法質問票（DHQ）は、1ヶ月間の食習慣から摂取量を推計する方法であり、調査毎に調査期間や対象年齢、統計方法にバラつきがあるが、これらの結果から、成人におけるビタミンD摂取量の平均値が10 μg/日を超える可能性は低いと考えられる。

表 1. 各食事調査と国民健康栄養調査によるビタミンD摂取量の比較

調査方法	対象	年齢	ビタミンD摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	平成 28 年度国民健康栄養調査 ビタミンD摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )
半秤量式食事記録(計 16 日間)	成人男女 121 名	30~69 歳	中央値 5.9~11.2	30~69 歳 中央値 2.7~5.8
BDHQ	103 名	44.2 $\pm$ 11.4 歳 (23~69 歳)	中央値 12.2	20~69 歳 中央値 2.6~5.8
DHQ	健康男女 59 名	20~60 歳	平均値 男性 5.5 女性 5.3	20 歳以上 7.8 $\pm$ 8.2

資料 5-a) 厚生労働省, 第 6 回「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」策定検討会資料, 平成 31 年 3 月 22 日. [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000209592\\_00004.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000209592_00004.html)

現在厚生労働省において開催されている「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」策定検討会 (平成 31 年 3 月 22 日開催) の資料「日本人の食事摂取基準策定検討会報告書 (案)」に、ビタミンD摂取量について、健康な成人 (男女各 121 名) を対象に、合計 16 日間にわたった半秤量式食事記録による調査結果が記載されている。男女別・年齢別に集計されているビタミンD摂取量の中央値は 5.9~11.2  $\mu\text{g}/\text{日}$  と平成 28 年国民健康栄養調査結果 (概要書引用文献 59) (2.5~4.8  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) よりも高値であった。

資料 5-b) 桑原晶子、津川尚子、岡田真平、小切間美保、及川佐枝子、中野哲雄、奥泉宏康、田中清: 日本人のための「ビタミンD欠乏チェック質問票」作成のためのパイロット研究. ビタミン, 2018; 92(7): 303-12

ビタミンD欠乏症の関連因子を調査するための研究で、103 名 (44.2 $\pm$ 11.4 歳) を対象に簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) による食事調査を行った結果では、中央値が 12.2 (Q1:7.9、Q3:17.5)  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。平成 28 年度国民健康栄養調査結果 (概要書引用文献 59) (総数: 7.5 $\pm$ 8.0 (中央値 3.8)  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、40~49 歳: 6.5 $\pm$ 8.4 (中央値 2.7)  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) よりも高値であった。

資料 5-c) 西脇 祐司: 血清ビタミン D への日光曝露・食事の寄与割合の検討. 上原記念生命科学財団研究報告集, 2018; 32

日光曝露量とビタミンD摂取量が血清ビタミンDに及ぼす影響についての調査において、北海道積丹町在住・在勤の 20~60 歳の健康な男女 59 名を対象に、自記式食事歴法質問票 (Diet History Questionnaire: DHQ) を用いた食事調査を実施した結果、ビタミンD摂取量 (粗値) は男性で 5.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性で 5.3  $\mu\text{g}/\text{日}$  であった。平成 28 年度

国民栄養調査結果（概要書引用文献 59） $7.8 \pm 8.2 \mu\text{g}/\text{日}$ （20歳以上）よりも低値となった。

② 乳児の母親からのビタミンD及び25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量に関する資料

以下の資料 5-d～i で報告されている母乳中ビタミンD及び25(OH)D濃度を表2に、母乳からの一日推定摂取量を表3に示す。

表2 母乳中のビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>濃度

資料	n	ビタミンD <sub>3</sub>	25(OH)D <sub>3</sub>	備考
資料 5-d	114	$8.0 \pm 10.7 \text{ ng}/100\text{mL}$	—	HPLC 法 ビタミンサプリメント非摂取
資料 5-e	82	$0.088 \pm 0.128 \text{ ng}/\text{ml}$	$0.081 \pm 0.037 \text{ ng}/\text{ml}$	LS-MS/MS 法
資料 5-f	2	$124 \pm 37 \text{ pg}/\text{ml}$	$297 \pm 121 \text{ pg}/\text{ml}$	HPLC 法 ビタミンD <sub>3</sub> $10 \mu\text{g}/\text{日} \times$ 3ヶ月間摂取
資料 5-g	—	$0.25 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{L}$	—	ビタミンD及び代謝物
資料 5-i	12	測定感度以下～2 IU/dl	—	—

表3 母乳からのビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>一日推定摂取量

資料	ビタミンD <sub>3</sub>		25(OH)D <sub>3</sub>	
	母乳中濃度	摂取量	母乳中濃度	摂取量
資料 5-d	$8.0 \text{ ng}/100 \text{ mL}$	約 $0.06 \mu\text{g}/\text{日}$	—	—
資料 5-e	$0.088 \pm 0.128 \text{ ng}/\text{ml}$	約 $0.07 \mu\text{g}/\text{日}$	$0.081 \pm 0.037 \text{ ng}/\text{ml}$	約 $0.07 \mu\text{g}/\text{日}$

哺乳量を  $0.78 \text{ L}/\text{日}$ （食事摂取基準 2015 版）として、日本人及び日本居住者の母乳濃度を用いて算出。

日本居住者を対象に母乳中の脂溶性ビタミン濃度を測定した報告（資料 5-e）では、母乳中ビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>濃度は  $0.088 \pm 0.128 \text{ ng}/\text{ml}$ 、 $0.081 \pm 0.037 \text{ ng}/\text{ml}$  であり、これに哺乳量（ $0.78 \text{ L}/\text{日}$ ）を乗じて摂取量を算出したところ、それぞれ約  $0.07 \mu\text{g}/\text{日}$ 、約  $0.07 \mu\text{g}/\text{日}$  となった。母乳中ビタミンD濃度は、母体の栄養状態、日光紫外線へ暴露量、授乳時期などの影響により差がでるが（資料 5-d、資料 5-e）、乳児のビタミン欠乏症の観点からは、母乳中ビタミンD濃度は低いと言える（資料 5-h）。

EFSA では、乳児のビタミンD摂取量の UL（tolerable upper intake level）について再評価が行われたが、母乳中含量は  $0.25 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{L}$  と低いため、母乳のみを摂取している乳児は UL を超えるリスクはないと結論づけている（資料 5-g）。

また、EFSA では、ビタミンD強化調整粉乳摂取による安全性についても評価を行った。乳児において、血清25(OH)D濃度が  $200 \text{ nmol}/\text{L}$  以下では健康への悪影響（高カルシウム尿症、高カルシウム血症、腎石灰化症、異常成長）が発症する可能性は低いという見解を基に、血清25(OH)D濃度が  $200 \text{ nmol}/\text{L}$  以上になるビタミンD摂取量という観点から、生後6ヶ月

までは 25  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、生後 6~12 ヶ月までは 35  $\mu\text{g}/\text{日}$ を UL として設定した。生後 4 ヶ月までの乳児においては、ビタミン D 3  $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$  含有調整粉乳を摂取すると、数名は UL (25  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を超える可能性があるが、2.5  $\mu\text{g}/100 \text{ kcal}$  含有の場合は UL (25  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) を超えることはないと結論づけた。また、生後 4~12 ヶ月の乳児では、ビタミン D が強化されているかどうかにかかわらず、摂取量が高い乳児 (95 パーセントイル) においても UL (25  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) は超えていなかった。いずれの評価においてもビタミン D サプリメントの摂取は考慮されていない (資料 5-g)。

資料 5-d) Sakurai T, Furukawa M, Asoh M, Kanno T, Kojima T, And Yonekub A: Fat-Soluble and Water-Soluble Vitamin Contents of Breast Milk from Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2005; 51: 239-47

資料 5-e) Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, Wada A, Mori T, Murata K, Nishino R, Ukita T, Uenishi K, Tanaka K, Okanoa T: Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007; 859: 192-200

資料 5-f) Hollis BW: Individual Quantitation of Vitamin D2, Vitamin D3, 25-Hydroxyvitamin D2, and 25-Hydroxyvitamin D3 in Human Milk. *Anal Biochem*, 1983; 131: 211-9

資料 5-g) EFSA, Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. *EFSA Journal*, 2018; 16(8):5365

資料 5-h) Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, Nagai S, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Hatayama H, and Nakahata T: Craniotabes in Normal Newborns: The Earliest Sign of Subclinical Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 1784-8

資料 5-i) 杉本昌也、矢野公一、片野俊英、佐々木彰、境野環樹、鈴木豊、瀧本昌俊、藤枝憲二: 乳児における血中および母乳中ビタミン D 濃度の検討. *日本小児科学会雑誌*, 2002; 106(2): 270